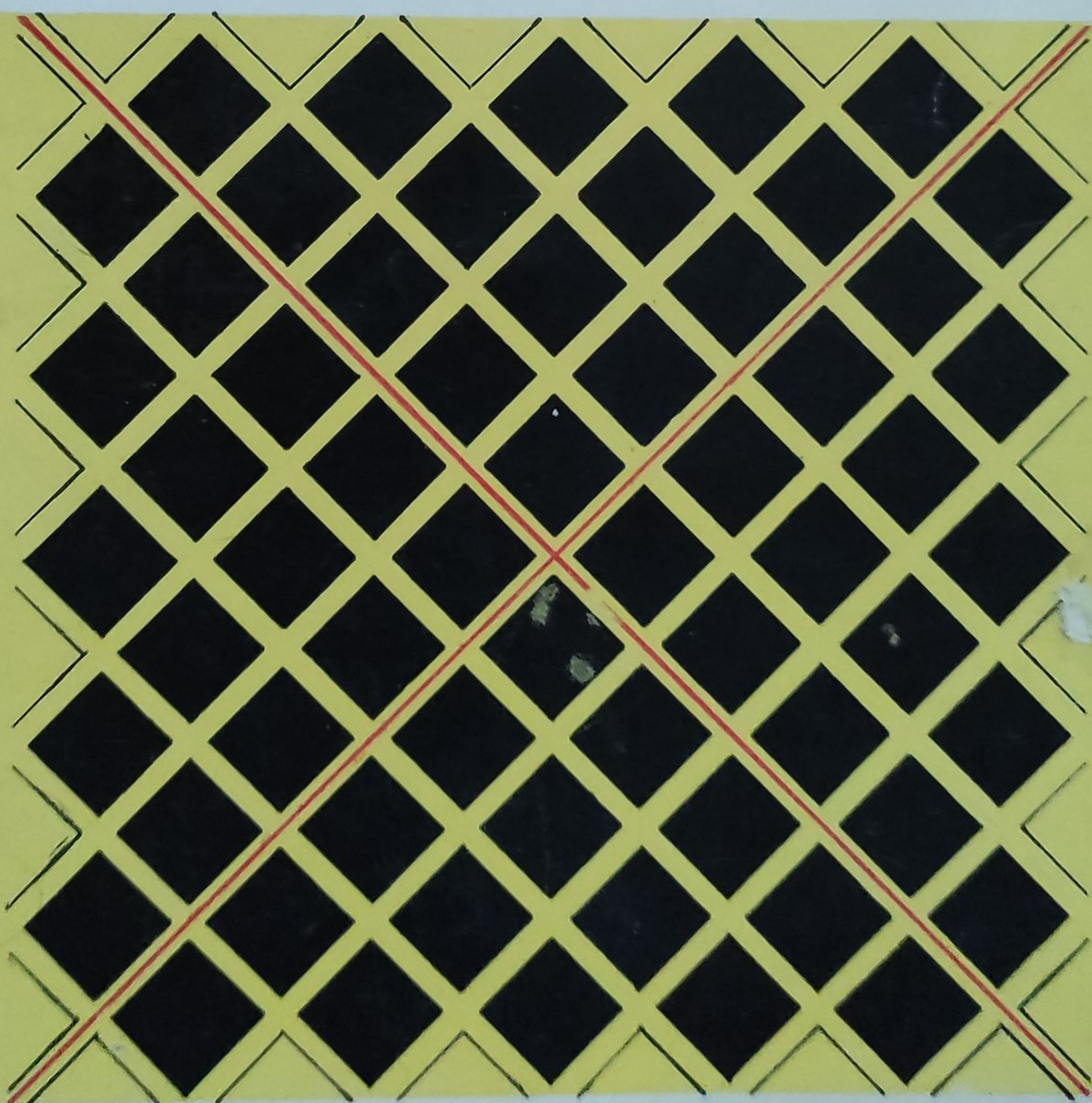


I. GRECU, D. MONCIU

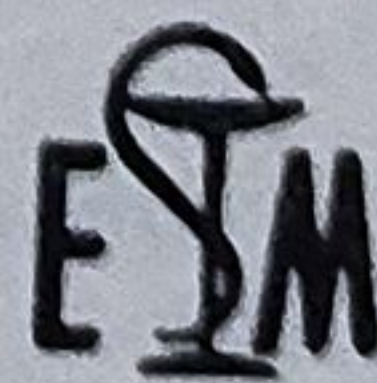
**structura
cristalină
și
biodisponibilitatea
substanțelor
medicamentoase**



IOAN GRECU

DRACOȘ MONCIU

**structura
cristalină
și
biodisponibilitatea
substanțelor
medicamentoase**



EDITURA MEDICALĂ, BUCUREȘTI, 1984

Cuprins

	Pag.
Introducere	7
1. Substanțe cristaline și substanțe amorfe	9
1.1. Substanțe cristaline	9
1.1.1. Factori care influențează habitusul cristalelor	11
1.1.2. Creșterea și dizolvarea cristalelor	13
1.1.2.1. Inhibarea creșterii și dizolvării cristalelor	16
1.1.3. Defecte de rețea	18
1.1.3.1. Consecințele defectelor de rețea	21
1.2. Substanțe amorfe	23
1.2.1. Generalități	23
1.3. Solvați (<i>Pseudopolimorfism</i>)	24
1.3.1. Generalități	24
1.3.2. Prepararea și caracterizarea solvaților	25
1.3.3. Proprietățile solvaților	28
1.3.4. Aplicațiile farmaceutice ale solvaților	30
Bibliografie	30
2. Izomorfism și polimorfism, transformări polimorfe	32
2.1. Generalități	32
2.2. Transformări polimorfe; enantiotrope și monotrope	33
2.3. Diagrame de faze	37
2.4. Transformări	42
Bibliografie	43
3. Obținerea polimorfilor metastabili	44
3.1. Generalități	44
3.2. Obținerea modifițiilor polimorfe metastabile din soluție	45
3.3. Obținerea modifițiilor polimorfe metastabile din topitură	46
3.4. Obținerea modifițiilor polimorfe metastabile din vapori	47
3.5. Uscarea prin aerosolizare	47
3.6. Determinarea p.t. al polimorfilor metastabili și a temperaturii de tranziție	48
3.7. Determinarea solubilității și a vitezei de dizolvare	53
3.8. Modul de evidențiere a polimorfismului unei substanțe	56
Bibliografie	58

4. Polimorfismul substanțelor medicamentoase anorganice și organice	61
4.1. Substanțe anorganice	61
4.2. Substanțe organice	64
<i>Chimioterapice</i>	
4.2.1. Antibiotice	65
4.2.1.1. Ampicilina	65
4.2.1.2. Epicilina	66
4.2.1.3. Cefaloridina	68
4.2.1.4. Clortetraciclina clorhidrat	69
4.2.1.5. Cloramfenicolul	69
4.2.1.6. Tioamfenicolul	78
4.2.1.7. Eritromicina	78
4.2.1.8. Novobiocina	78
4.2.1.9. Rifampicina	79
4.2.2. Sulfamide	81
4.2.2.1. Generalități	81
4.2.2.2. Sulfanilamida (SA)	84
4.2.2.3. Sulfatiazolul (ST)	85
4.2.2.4. Succinilsulfatiazolul (SST)	89
4.2.2.5. Sulfabenzamida (SBA)	90
4.2.2.6. Sulfaguanidina (SG)	91
4.2.2.7. Sulfapiridina (SP)	93
4.2.2.8. Sulfametazina (SM)	94
4.2.2.9. Sulfametoxipiridazina (SMP)	95
4.2.2.10. Sulfisoxazolul (SIX)	97
4.2.2.11. Sulfametozolul (SMX)	97
4.2.2.12. Sulfaethidolul (SE)	99
4.2.2.13. Sulfametoxidiazina (SMD)	99
4.2.3. Antituberculoase	104
4.2.3.1. Etambutolul	104
4.2.3.2. Protionamida	105
4.2.4. Antiprotozoarice	105
4.2.4.1. 1-Metil 3-nitro-5 vinilimidazolul	105
4.2.5. Antihelmintice	106
4.2.5.1. Mebendazolul	106
4.2.5.2. Oxylozamida	107
4.2.6. Chimioterapice	107
4.2.6.1. Trimetoprim	107
4.2.7. Citostatice	108
4.2.7.1. Mercaptopurina	108
4.2.7.2. Pipobroman	108
4.2.8. Hormonii steroizi	110
4.2.8.1. Generalități	110
4.2.8.2. 5 α -Androstan-3 α , 17/ β -diolul	113
4.2.8.3. 5 α -Androstan-3 β , 17 β -diolul	113
4.2.8.4. 17 α -Metilandrostan-3 β , 17 β -diolul	114
4.2.8.5. Androsten-3 β -, 17 α -diolul	114
4.2.8.6. Androsten-3 β -, 17 β -diolul	115
4.2.8.7. Metandriolul	115
4.2.8.8. Cortizonul acetat	116
4.2.8.9. 11 Desoxi-17-hidro corticosteron-acetatul	121
4.2.8.10. α Estradiolul	122
4.2.8.11. β -Estradiolul	123
4.2.8.12. Metilestradiolul	125
4.2.8.13. Metilesterul estradiolului	125
4.2.8.14. Monopropionatul de estradiol	125
4.2.8.15. Clplonatul de estradiol	126
4.2.8.16. Enantatul de estradiol	126
4.2.8.17. Etinilestradiolul	126

4.2.8.18.	Mestranolul	128
4.2.8.19.	Acetatul de estronă	129
4.2.8.20.	Testosterona	130
4.2.8.21.	Dihidrotestosterona	131
4.2.8.22.	Dehidropregnenolona	131
4.2.8.23.	Alți hormoni steroizi	132
4.2.9.	<i>Alcaloizi</i>	143
4.2.9.1.	Cofeina	143
4.2.9.2.	Etofilina	143
4.2.9.3.	Heroina	143
4.2.9.4.	Clorhidratul de hematropină	144
4.2.9.5.	Clorhidratul de tebacenă	145
4.2.10.	<i>Vitamine</i>	146
4.2.10.1.	Clorhidratul de tiamină	146
4.2.10.2.	Riboflavina	147
4.2.10.3.	Vitamina A	148
4.2.11.	<i>Hipnotice-sedative</i>	148
4.2.11.1.	Derivații barbiturici	148
4.2.11.2.	Amobarbitalul	151
4.2.11.3.	Barbitalul	151
4.2.11.4.	Pentobarbitalul	153
4.2.11.5.	Phenobarbitalul	154
4.2.11.6.	Bromvalureea	166
4.2.11.7.	Carbromalul	166
4.2.12.	<i>Psihotrope</i>	167
4.2.12.1.	Generalități	167
4.2.12.2.	Clordiazapoxidul	168
4.2.12.3.	Medazepamul	170
4.2.12.4.	Meprobamatul	171
4.2.12.5.	Fenotiazinele	171
4.2.12.6.	Azaperona și fluanisona	172
4.2.12.7.	Imipremina clorhidrat	173
4.2.12.8.	Clomipramin clorhidrat	173
4.2.12.9.	Amitriptilin clorhidrat	173
4.2.13.	<i>Analgezice</i>	174
4.2.13.1.	Acidul acetilsalicilic	174
4.2.13.2.	Acidul flufenamic	176
4.2.13.3.	Aminofenazona	179
4.2.13.4.	Fenilbutazona	180
4.2.13.5.	Indometacin	183
4.2.13.6.	Glafenin	185
4.2.14.	<i>Antidiabetice (hipoglicemizante)</i>	185
4.2.14.1.	Acetohexamida	185
4.2.14.2.	Clorpropamidul	187
4.2.14.3.	Glicodiazina	188
4.2.14.4.	Tolbutamida	190
4.2.15.	<i>Antihistaminice</i>	191
4.2.15.1.	Bamipină clorhidrat	191
4.2.16.	<i>Antiepileptice</i>	192
4.2.16.1.	Fenitoina	192
4.2.16.2.	Fensuximida	192
4.2.17.	<i>Analeptice</i>	192
4.2.17.1.	Etafedrin clorhidrat	192
4.2.17.2.	Flumetramidul	193
4.2.17.3.	Clorhidratul de phenprometomină	193
4.2.18.	<i>Coronarodilatatoare, antiaritmice</i>	193
4.2.18.1.	Guanoxifensulfatul	193
4.2.18.2.	Disopirramida	195
4.2.19.	<i>Diuretice</i>	196
4.2.19.1.	Amisometradina	196
4.2.19.2.	Bumetamida	196
4.2.19.3.	Benztiiazida	196

4.2.20. Acizi grași și săruri	196
4.2.20.1. Generalități	196
4.2.20.2. Stearatul de magneziu	197
4.2.21. PIERAȘI	199
4.2.21.1. PIERATUL DE BENZOCAINĂ	199
4.2.21.2. PIERATUL DE AZAPERONĂ	200
4.2.21.3. PIERATUL DE CLORPROMAZINĂ	200
4.2.22. Polimorfismul altor substanțe medicamentoase	201
4.2.22.1. Aladiona	201
4.2.22.2. Acidul chenodeoxicholic	201
4.2.22.3. Alprenelol clorhidrat	201
4.2.22.4. Ciheptamida	203
4.2.22.5. Diafenilsulfona (Dapsona)	203
4.2.22.6. Glutathionul (GSH)	204
4.2.22.7. D-Manitolul	205
4.2.22.8. Nitrofurmentona	205
4.2.22.9. Rotenona	206
4.2.22.10. Tromexanul	206
Bibliografie	209
5. Implicațiile polimorfismului în farmacie	216
5.1. Generalități	216
5.2. Obținerea și stabilitatea unor forme farmaceutice	219
5.2.1. Suspensii	219
5.2.2. Unguente	220
5.2.3. Supozitoare	220
5.2.4. Soluții	221
5.2.5. Pulberi	222
5.2.6. Comprimate	223
Bibliografie	224
6. Metode de cercetare a polimorfismului	225
6.1. Metode fizice	225
6.1.1. Cristalografia optică	225
6.1.2. Difracția razelor X	226
6.2. Metode termice	227
6.2.1. Analiza termogravimetrică (ATG)	227
6.2.2. Analiza termică diferențială (ATD)	228
6.2.3. Analiza calorimetrică diferențială	228
6.3. Dilatometria	230
6.4. Spectroscopia în infraroșu (IR)	230
6.5. Spectroscopia de rezonanță magnetică (RM)	231
6.5.1. Spectroscopia de rezonanță magnetică protonică (RMP)	231
6.5.2. Spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară (RMN)	231
Bibliografie	232

Introducere

Progresele realizate în științele farmaceutice în ultimele decenii au schimbat esențial nu numai medicația, prin introducerea în circuitul farmaceutic a noi clase de substanțe medicamentoase deosebit de active, dar și concepțiile unanim admise după care calitatea unei substanțe medicamentoase se reducea la identificarea și determinarea purității sale chimice, exprimate în principii active. Astfel, postulatul evident, unanim admis, pînă nu demult, după care totalitatea principiilor active conținute într-o formă farmaceutică sînt disponibile organismului administrat, a fost infirmat de numeroase observații clinice și date experimentale în cadrul cercetării și practicii medicale și farmaceutice. În literatura de specialitate sînt descrise numeroase exemple de preparate medicamentoase de aceeași natură sau foarte apropiate, conținînd cantități identice a aceleiași substanțe active, caracterizată prin aceiași parametri fizico-chimici, corespunzători farmacopeelor, produse de laboratoare diferite, loturi sau șarje diferite ale aceluiași laborator, administrate pe aceeași cale, în aceeași doză, care nu exercită obligatoriu aceleași efecte terapeutice. Cu alte cuvinte medicamente chimic și galenic echivalente nu oferă neapărat o echivalență biologică, sau o echivalență terapeutică. Diferența de biodisponibilitate responsabilă de efecte terapeutice diferite, a aceluiași preparat galenic sau a unor preparate galenice foarte apropiate, conținînd aceeași doză de principii active, este unanim admisă astăzi.

Aceste constatări au dus la revizuirea concepțiilor general recunoscute pînă nu demult în legătură cu controlul calității medicamentelor care pe lîngă condițiile de identitate și puritate cerute de farmacopee, trebuie completate cu probe care să garanteze o echivalență biologică constantă și reproducibilă a tratamentului medicamentos, adică o disponibilitate fiziologică reală a principiilor active absorbite.

În ultimii ani industria farmaceutică, laboratoarele de elaborare și control a formelor farmaceutice acordă o atenție crescîndă caracteristicilor biofarmaceutice ale medicamentelor. A cîștigat în importanță relația dintre proprietățile fizico-chimice ale principiilor active, înglobate în diferite forme farmaceutice și activitatea lor terapeutică, dependentă de viteza de eliberare a substanței active din forma farmaceutică, intensitatea și durata efectelor. Oficializarea indicării datelor de biodisponibilitate, atît la introducerea unui nou medicament în cir-

cuitul terapeutic cît și la eventuala modificare a procesului de fabricație, a concentrației în substanța activă, extinderea indicațiilor terapeutice, modificarea posologiei etc. în cazul preparatelor medicamentoase a fost legiferată în U.S.A., în cadrul prevederilor din 1977 ale „Food and Drug Administration” (13) și acceptată de tot mai multe țări.

Printre factorii susceptibili de a modifica biodisponibilitatea medicamentelor, un loc important, îl prezintă forma cristalină a principiului activ. Așa cum se știe aceeași substanță chimică poate prezenta structuri cristaline diferite, proprietate denumită *polimorfism*, în cazul substanțelor compuse și *alotropie* în cazul substanțelor simple, a elementelor chimice.

Aptitudinea unei substanțe de a prezenta structuri cristaline diferite este frecvent întâlnită și la medicamente. Astfel, de exemplu, procentual polimorfismul este întâlnit în clasa hormonilor steroizi în proporție de 67%, la derivații barbiturici 63%, la sulfamide 40% etc. (31). Aproape 36% din substanțele medicamentoase organice oficinale în farmacopeea europeană prezintă fenomenul de polimorfism (6).

Ținînd seama de actualitatea și importanța teoretică și practică a stării cristaline în activitatea medicamentelor ca și de lipsa unor lucrări de sinteză care să înglobeze și datele recente apărute în literatura de specialitate am socotit necesar și oportun editarea acestei monografii.

Lucrarea se adresează medicilor, farmaciștilor, biologilor, chimiștilor, studenților în farmacie, medicină, biologie și chimie, ca prim punct de orientare și documentare în acest domeniu.

Autorii vor primi cu interes observațiile critice și sugestiile cititorilor și aduc mulțumiri conducerii Editurii Medicale și tuturor celor care, în diferite moduri, au facilitat apariția lucrării.

1. Substanțe cristaline și substanțe amorfe

1.1. Substanțe cristaline

Substanțele solide pot fi separate din soluție sub *formă cristalină* în care caz particulele componente, ioni, atomi, sau molecule, sînt distincte, au o formă bine precizată și sînt așezate foarte ordonat unele față de altele, sau sub *formă amorfă*, cînd particulele componente au forma unei mase compacte uniforme, care prezintă aceleași proprietăți în toate direcțiile.

Substanțele cristaline formează un sistem discontinuu de puncte materiale așezate ordonat cu repetări periodice. Edificiul cristalin al acestor substanțe au o *structură reticulară*, punctele materiale așezîndu-se în *șiruri reticulare*, care așezate paralel formează *planuri reticulare*; acestea formează prin așezarea lor în spațiu, paralel unele față de altele, o *rețea spațială* sau *tridimensională*, ale căror noduri sînt ocupate de elementele constitutive ale substanței, ioni, atomi sau molecule (6).

Fiecare substanță cristalină are un aranjament propriu al ionilor, atomilor sau moleculelor, deci o rețea spațială proprie, caracterizată prin poziția particulelor unele față de altele, prin distanțele dintre ele și prin natura forțelor de legătură ce se exercită între ele. Pentru a descrie o rețea spațială este suficient să se cunoască construcția celei mai mici porțiuni a rețelei care posedă încă toate particularitățile structurii proprii, elementul ei, prin a cărei repetare în spațiu pe cele trei dimensiuni se formează cristalul. Această porțiune elementară din rețeaua spațială se numește *celulă elementară* sau *paralelipipedul elementar* al rețelei.

O celulă elementară este complet definită cînd se cunosc: lungimile celor trei muchii ale paralelipipedului; unghiurile formate de cele trei muchii între ele; natura, numărul și așezarea particulelor (ioni, atomi sau molecule) care compun celula elementară.

Construcția rețelei spațiale, deci structura internă a cristalelor, a fost și se studiază cu ajutorul razelor X (metoda roentgenografică), prin metoda difracției neutronilor (neutronografică), prin metoda difracției electronilor (electronografică).

Caracteristica externă cea mai elocventă a cristalelor o constituie forma lor regulată prin prezentarea mai multor *elemente de simetrie*: centre, axe și plane de simetrie. Din diferitele posibilități de combinare a acestor elemente de simetrie, Fedorof și Schönflies (1891) au ajuns la 230 grupe de simetrie, care se încadrează la rândul lor în 32 clase de simetrie, grupate în șapte sisteme cristaline.

Prin *sistem cristalin* se înțelege totalitatea formelor geometrice care pot fi deduse de la aceeași formă, numită formă primitivă, prin modificări de colțuri și de muchii. Cele 7 sisteme cristaline fundamentale sînt: cubic, pătrat (tetragonal), rombic, monoclinic, triclinic, hexagonal și romboedric (19).

Cu excepția cristalelor aparținînd sistemului cubic toate celelalte cristale au unele proprietăți fizice (dilatate termică, solubilitatea, elasticitatea) care variază cu direcția. Aceste substanțe sînt anizotrope. Așa de exemplu ca urmare a unei diferențe foarte mari între valorile coeziunii în direcții diferite, unele substanțe cristaline cînd sînt lovite se desfac după planuri perpendiculare pe direcția de coeziune minimă (clivaj). Clivajul se datorește faptului că între particulele din același plan acționează forțe atomice, pe cînd între plane acționează forțe van der Waals, care sînt mai slabe.

Prin încălzire o substanță cristalină trece brusc din starea solidă în starea lichidă. Temperatura respectivă reprezintă temperatura de topire sau punctul de topire egal cu punctul de solidificare al substanței. În acest punct între cristal și lichid există un echilibru dinamic:

cristal \rightleftharpoons lichid

Cristalele reale întîlnite în practică manifestă adesea abateri de la regularitatea perfectă. În condițiile cristalizării unei substanțe iau naștere de multe ori agregate de cristale. În acestea, cristalele se formează atît de aproape unele de altele încît împiedică reciproc dezvoltarea regulată a lor: iau naștere cristale foarte mici și deformate, numite *cristalite*. Cristalele mari, de formă regulată, numite *monocristale*, iau naștere numai în condiții speciale: creștere foarte lentă, excluderea urmelor de impurități etc. Aceste aglomerări de cristalite din interiorul masei cristaline determină apariția unor suprafețe interioare și goluri microscopice care influențează în mare măsură proprietățile mecanice, electrice și chiar cele electrodinamice și chimice ale substanței.

Cristalele se pot clasifica după simetria geometrică a așezării spațiale a particulelor sau după natura legăturilor chimice dintre particulele componente. Din acest punct de vedere se cunosc 4 tipuri fundamentale de rețele cristaline: ionice, atomice, moleculare și metalice.

În *rețelele ionice*, ca de exemplu în clorura de sodiu, punctele nodale sînt ocupate de ioni pozitivi și negativi între care acționează forțe de atracție electrostatică. Aceste forțe coulombiene nu sînt orientate în spațiu, ele acționează în mod egal în toate direcțiile și spre deosebire de forțele de legătură covalentă nu se saturează. Astfel, forțele de atracție acționează între toți anionii și cationii rețelei; la fel și forțele de respingere dintre ionii de aceeași sarcină se manifestă între toți anionii, respectiv toți cationii. Ca urmare a acestui fapt toți ionii vor tinde să se înconjure cu un număr cît mai mare posibil de ioni de sarcină contrară. În asemenea condiții individualitatea moleculelor dispăre și întregul cristal poate fi considerat drept o moleculă uriașă.

În *rețelele atomice* (diamant, grafit) punctele nodale sînt ocupate de atomi între care se manifestă legături covalente adică legături formate prin perechi

de electroni. Întreaga masă a cristalului prezentându-se uniform, iar atomii ocupînd nodurile rețelei, avînd legături absolut echivalente în toate direcțiile; într-o astfel de rețea nu se poate distinge molecula, adică gruparea caracteristică de doi sau mai mulți atomi. Din această cauză, întregul cristal trebuie considerat ca o moleculă uriașă.

În rețelele moleculare (majoritatea substanțelor organice) nodurile rețelei cristaline sînt ocupate de molecule polare sau nepolare între care acționează forțe de tip van der Waals. În cazul cristalelor cu molecule polare se întîlnesc și forțe de atracție dipol-dipol. Legăturile van der Waals fiind cele mai slabe (≤ 1 Kcal/mol) dintre toate, rețelele moleculare se desfac relativ ușor.

Rețelele metalice, întîlnite la cristalele metalelor sînt rețele compacte și sînt formate din ioni pozitivi legați între ei de o atmosferă de electroni, care constituie ligantul dintre ei.

Spre deosebire de legătura covalentă și asemănător legăturii ionice, legătura metalică nu este orientată în spațiu; mișcarea electronilor are un caracter dezordonat, norul (atmosfera) electronic format umple spațiile libere dintre ionii rețelei și contribuie astfel la mărirea stabilității.

1.1.1. Factorii care influențează habitusul cristalelor

Numeroase lucrări (22, 36, 41) au arătat că activitatea diferitelor medicamente, depinde, printre alți factori, și de habitusul și forma cristalină.

Habitusul reprezintă descrierea formei exterioare a cristalului. Habitusul poate varia după condițiile în care a avut loc cristalizarea, unele fețe dezvoltîndu-se mai mult decît altele. Dacă mediul de creștere al cristalului afectează forma exterioară, fără modificarea structurii interne (care afectează polimorfismul cristalului), din mediu rezultă cristale cu habitus diferit. Creșterea cristalelor poate fi împiedicată de cristalele adiacente care cresc simultan sau în contact cu pereții containerului. Ca urmare dezvoltarea fețelor plane poate fi oprită sau pot apărea cristale de forme neregulate. Astfel de cristale neregulate sînt numite *anhedre* sau *alotromorfe*, adică mai mult sau mai puțin apropiate de formele idiomorfe (fig. 1.1, a), iar cele legate de fețe plane sînt numite *euhedre* sau *idiomorfe*, adică cu o formă foarte apropiată de cea morfologic ideală (fig. 1.1 b).

Cristalele anhedre deși au formă neregulată au aranjament regulat formînd unități care pot fi determinate prin metoda de difracție a razelor X.

Cristalele euhedre pot avea un habitus: *tabular*, datorită dezvoltării moderate a perechilor de fețe paralele în dauna altora; *plat*, datorită dezvoltării excesive a fețelor paralele descrise în habitusul tabular; *prismatic*, cînd cristalul are formă de coloană; *acicular*, cînd prisma este alungită avînd forma unui ac; *lamelar*, cînd cristalul acicular este aplatizat.

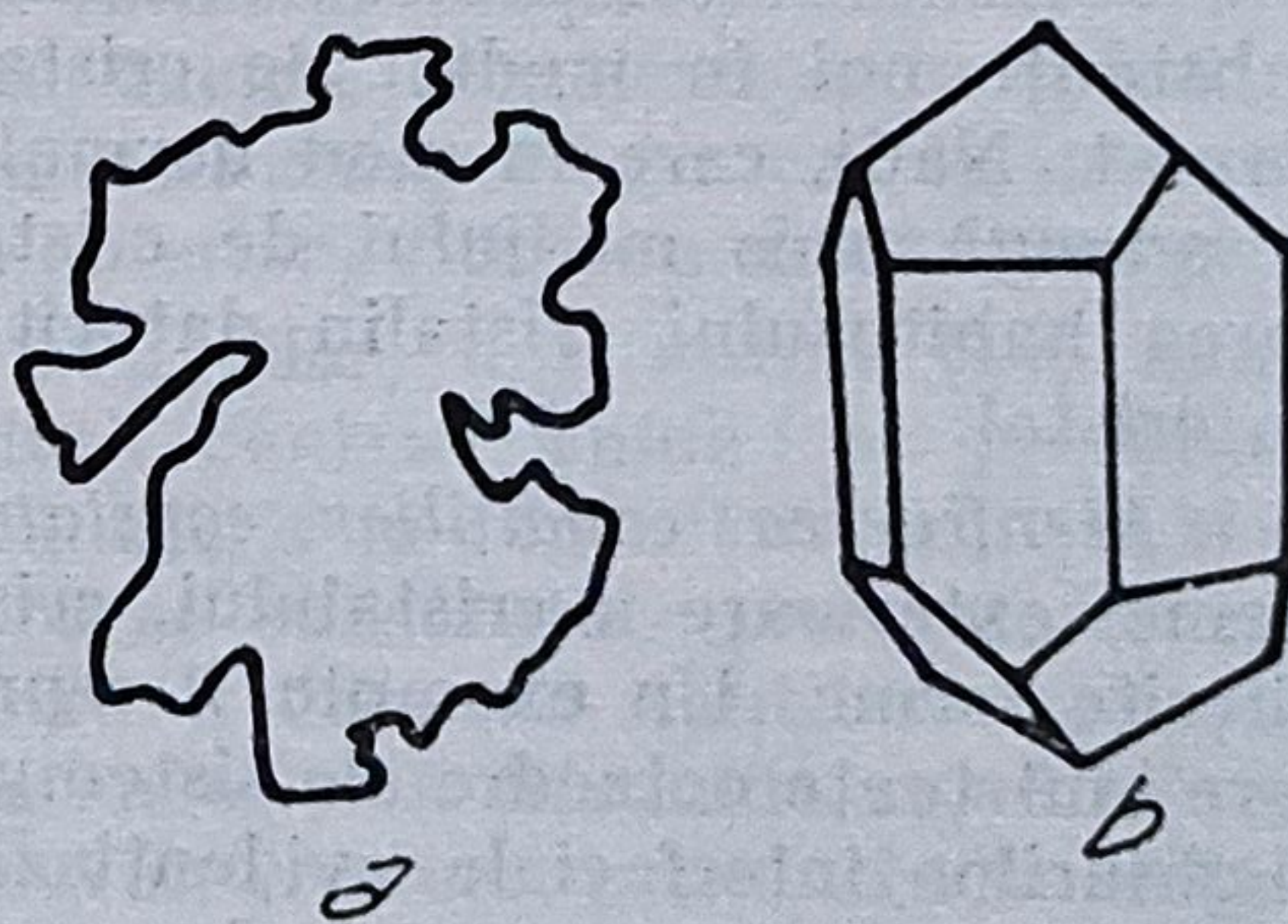


Fig. 1.1. Cristal de cuarț; a = anhedral și b = euhedral.

Principalii factori care influențează habitusul cristalin sînt prezentați în continuare.

Suprasaturarea. Pe măsură ce suprasaturarea soluției de cristalizat crește, forma cristalelor se modifică de la granulară la aciculară. Efectul suprasaturării asupra fețelor externe este dat de o curbă care este caracteristică substanței date :

$$y/x = k\Delta G^n \quad (1.1)$$

unde: y/x este proporția (rația) substanței cristaline (lungime-lățime); G = grade de suprasaturare în moli/1 000 moli de solvent, în momentul formării nucleilor de cristalizare; k = coeficient de proporționalitate, dependent de condițiile de cristalizare și mai ales de difuziune; n = un număr supraunitar, care depinde de compoziția chimică a substanței și clasificarea cristalografică a substanței (18).

Gradul de răcire și gradul de agitare al soluției. Se știe că forma cristalină depinde de gradul de răcire și de agitare al soluției; în general cristalele fine se obțin din soluții concentrate sau saturate la o răcire bruscă și agitare mare, în timp ce cristalele mari se obțin prin cristalizarea lentă, cu sau fără adaos de inhibitori ai centrelor de cristalizare. Așa de exemplu, la cristalizarea rapidă a naftolului prin răcire din etanol sau metanol se obțin plăci fine, în timp ce la cristalizarea lentă prin evaporare, se obțin cristale compacte. În mod analog cristalele sidefoase, strălucitoare și unsuroase la pipăit, ale acidului boric, se formează prin cristalizarea lentă în prezență de gelatină, care micșorează numărul germenilor de cristalizare. Viteza de răcire determină alterarea habitusului datorită influenței ei asupra gradului de suprasaturație.

Natura solventului de cristalizare. Rezorcinolul cristalizează din benzen sub forma de ace fine, iar din acetat de butil sub formă de prisme (6). Similar, iodoformul cristalizează ca bipiramide hexagonale din anilină și ca prisme din ciclohexan (22). Aceste diferențe se datoresc afinității unui solvent solvatat de a fi absorbit pe anumite fețe ale cristalului și astfel de a inhiba creșterea acestor fețe cristaline (19).

Prezența cosolvenților și a ionilor străini absorbabili. Adăugarea unor substanțe noi în mediul de cristalizare poate influența habitusul cristalin format. NaCl, care în mod normal are habitus cubic, devine octaedric dacă se adaugă uree mediului de cristalizare. Whetsone (48) a studiat modificarea habitusului cristalin datorită adăugării de impurități, ca „otrăvuri” de cristal.

Menținerea condițiilor constante. Deși habitusul reprezintă descrierea formei exterioare a cristalului, cristale avînd același habitus pot apărea în diferite forme. Un exemplu îl reprezintă cele 3 forme de magnetită, Fe_3O_4 , care sînt toate octaedre ale sistemului cubic dar dezvoltate inegal. Măsurarea unghiurilor interfaciale evidențiază o simetrie adevărată. Aceste măsurări sînt singurele baze morfologice pentru clasificarea cristalului și identificarea habitusului. De asemenea la calcită $CaCO_3$, (22) cristalele pot apărea în romburi ascuțite sau obtuze sau în prisme hexagonale. Toate aceste forme geometrice sînt constituite din aceleași unități romboedrice de calcită.

Caracterizarea habitusului cristalin se face măsurînd unghiul între două fețe cristaline; acest lucru poate fi realizat măsurînd fie unghiul inclus sau ascuțit, fie unghiul interfacial existent între normalele la fețele cristalului.

Unghiul interfacial se măsoară cu ajutorul goniometrului (de contact și de reflexie) (27).

Habitusul cristalin poate influența o serie de procese farmaceutice. Piccolo și colab. (36) au arătat că dacă un cristal își schimbă habitusul datorită absorbției unui colorant, atunci acesta în mod indirect poate influența dizolvarea cristalului, care poate afecta biodisponibilitatea substanței.

Shell (41), urmărind influența habitusului asupra aspirării în seringă a suspensiilor, a arătat că o suspensie cu cristale sub formă de plăcuțe poate fi aspirată într-un ac mic cu mai multă ușurință decât o suspensie cu cristale în formă de ace având aceeași dimensiune. De asemenea, autorul, a arătat influența habitusului cristalin asupra proprietăților tabletelor.

1.1.2. Creșterea și dizolvarea cristalelor

Cristalele se pot forma prin depuneri din mediu lichid, din mediu gazos (sublimare), prin solidificarea topiturii sau prin reacții în stare solidă și recristalizarea unor substanțe fie cristalizate, fie în parte sau în total amorse.

Creșterea cristalelor are loc fie în timpul proceselor de formare a substanțelor solide, fie ulterior prin procese de creștere a unora din cristalele formate pe seama altor cristale sau a celor amorse, cu sau fără reacții chimice din difuziunea în stare solidă. Indiferent de modul în care se produce creșterea cristalului această creștere trebuie să înceapă prin formarea unor aglomerări de atomi sau de molecule de la care să pornească creșterea ulterioară. Cea mai mică aglomerare de atomi sau de molecule care rămâne stabilă, adică nu se evaporă în cazul cristalizării din vapori, sau nu se dizolvă în cazul soluțiilor lichide și al topiturilor se numește *nucleu*, *germene* sau *centru de cristalizare*, iar formarea nucleelor, *nucleere*. Nucleele de cristalizare se dezvoltă mai departe prin aglomerarea de noi și noi particule, formându-se cristale vizibile limitate de fețe plane, adică de fețe de cristal. Cristalul va crește în continuare prin adăugarea de noi fețe plane formate ceea ce se realizează printr-o extindere a particulelor în planul reticular. Impuritățile solide prezente în mediul de creștere pot acționa ca nucleee, cristalizarea începând de la ele. Nucleerea fără impurități este o *nucleere omogenă* iar cea la interfețe cu altă fază, impuritatea sau fază formată anterior, este o *nucleere heterogenă*.

În explicarea creșterii și dizolvării cristalelor, unii autori (14) admit conceptul de tensiune interfacială introdusă pentru lichide; se presupune că diferitele fețe ale cristalului se comportă diferit în contact cu soluția și că numai o față a cristalului poate să încorporeze substanțele provenind de la alte substanțe introduse în soluție. Pentru a formula cantitativ relațiile dintre factorii determinanți în creșterea cristalelor prin difuziune, se admite (2) că în zonele de difuziune din jurul cristalului în creștere, concentrația soluției variază de la o valoare C_2 , care reprezintă concentrația de suprasaturație a soluției la valoarea C_1 , care reprezintă concentrația ce predomină în zona din vecinătatea cristalului; C_1 are o valoare mai mică decât C_2 , din cauza extragerii din soluție a substanței ce se depune pe cristal, dar în tot cazul mai mare decât C_0 , care reprezintă concentrația soluției la punctul de saturație, la care cristalul este în echilibru cu soluția. În timpul creșterii continue a cristalului se stabilește un echilibru între depunerea substanței cristaloide

pe cristal și aportul prin difuziune a substanței din soluție, în sensul că viteza de creștere a cristalului este egală cu viteza de difuziune. Notînd cu dx cantitatea de substanță depusă pe cristal în timpul dt , raportul dx/dt reprezintă viteza de creștere a cristalului care este proporțională cu $(C_1 - C_0)$, suprasaturația efectivă în zona de difuziune, cu suprafața S a cristalului, și cu factorul k , coeficientul de viteză al fețelor, care depinde de direcție și este proporțional cu viteza de reacție la suprafața cristalului, adică viteza cu care particulele constitutive se pot integra în rețeaua cristalină :

$$dx = kS(C_1 - C_0)dt \quad (1.2)$$

Pe măsură ce cristalul crește, difuziunea, transportă în zona din imediata apropiere a cristalului o cantitate echivalentă cu cea depusă, care este dată de ecuația :

$$dx = \frac{\Delta\delta}{\delta} (C_2 - C_1)dt \quad (1.3)$$

unde : Δ = coeficientul zonei de difuziune
 δ = grosimea zonei de difuziune

Exprimînd egalitatea vitezei de creștere cu cea de difuziune rezultă :

$$\frac{dx}{dt} = kS(C_1 - C_0) = \frac{\Delta\delta}{\delta} (C_2 - C_1) \quad (1.4)$$

Introducînd în prima relație (1.2) valoarea lui C_1 scoasă din a doua relație (1.3), eliminînd pe C_1 și trecînd pe S în membrul întîi, se obține *relația lui Berthoud* (1.5), care exprimă viteza de cristalizare în funcție de grosimea stratului de difuziune, gradientul de difuziune, coeficientul de difuziune și coeficientul vitezei de cristalizare k :

$$\frac{1}{S} \frac{dx}{dt} = \frac{\Delta}{\delta + \frac{\Delta}{k}} (C_2 - C_0) = R(C_2 - C_0) \quad (1.5)$$

Această ecuație este analoagă cu cea a lui Friedel la care se ajunge prin înmulțirea cu k/S și care exprimă viteza reală de creștere V_c în condițiile de concentrație C_1 a soluției :

$$V_c = \frac{k \frac{\Delta}{\delta}}{k + \frac{\Delta}{\delta}} (C_2 - C_0) \quad (1.6)$$

Notînd $\frac{\Delta}{\delta} = M$, se poate scrie $R = \frac{kM}{k + M}$ care reprezintă coeficientul vitezei efective de creștere a unei fețe.

Viteza de creștere a unui cristal depinde de o serie de factori dintre care cei mai importanți sînt : temperatura, presiunea și concentrația. Presiunea are un rol mai mare mai ales în formarea cristalelor prin sublimare.

Teoriile bazate pe difuziune nu explică nici ele în mod complet toate particularitățile creșterii cristalelor ; factorii privind viteza de reacție la su-

prafața cristalului, grosimea zonei de difuziune, starea și modul de fixare a particulelor cristaloide pe suprafața cristalului etc., sînt mult discutate.

Teoriile cele mai recente referitoare la creșterea cristalelor sînt bazate pe structura fină, atomică sau ionică a cristalelor și pe acțiunea lor electrostatică de legătură. Astfel, Bravais arată că viteza de creștere a fețelor de cristal depinde de densitatea reticulară a planelor corespunzătoare, fețele cu maximum de densitate reticulară fiind acelea care cresc încet și se dezvoltă lateral în dauna fețelor de creștere rapidă.

Kossel, citat (44), dezvoltînd teoria cinetico-moleculară a creșterii cristalelor, arată că un cristal care crește dintr-o soluție foarte slab suprasaturată se formează prin repetarea la infinit a unor „pași energetici” care constau din legarea unei particule de o altă particulă, în mod periodic constituind treptat șiruri reticulare, planuri reticulare și rețele reticulare tridimensionale. Prin legarea a două particule consecutive se eliberează energie sub formă de căldură. Cu cît energia eliberată este mai mare, deci sistemul va avea cea mai mică densitate de legături libere, cu atît procesul de legare a unei particule la cristal, adică „pasul energetic” va fi repetat. În cazul unui cristal cu legături homeopolare unde forța de legătură nu este de natură electrostatică, pasul energetic al particulei ce se separă din soluție este caracterizat de numărul atomilor vecini din cristal. Cu cît numărul atomilor vecini va fi mai mare, cu atît va fi mai mare pasul energetic al particulei care se depune în locul respectiv. La cristalele heteropolare, unde legătura dintre particule este de natură electrostatică, depunerea primei particule va avea loc pe colțuri. Deci, locul cel mai probabil pentru începerea unui plan reticular, sînt colțurile.

Teoria cinetico-moleculară a lui Kossel, continuată de Stranski, nu poate da răspuns la toate cazurile de creștere a cristalelor, avînd în vedere că ea pornește cu premise simplificate în ceea ce privește desfășurarea reală a procesului de formare al cristalului.

Frank (16), a arătat că anumite imperfecțiuni în structura internă a cristalelor, ca mici deformări ale rețelei numite „dislocații” care reprezintă alunecări parțiale și prăbușiri de compartimente de rețea dreaptă, dislocații în trepte sau înclinare, dislocații elicoidale producînd trepte de dimensiuni sub microscopice, cu deplasări de ordinul unor multipli ai parametrilor rețelei, uneori chiar numai de grosimea unui strat, pot constitui puncte de plecare în creșterea cristalelor. În cazul unei dislocații elicoidale, treptele formate pe fața unui cristal funcționează ca o amorsă pentru creșterea în continuare a feței; este suficient ca un germene de creștere să se fixeze pe planul astfel dislocat pentru ca extinderea planului, odată începută, să continue fără întrerupere, stratul în creștere înfășurîndu-se în spirală în jurul axei dislocației. După această teorie un cristal cu structură perfectă și fără dislocații nu s-ar mai putea dezvolta decît foarte greu chiar dacă s-ar realiza condiții optime de cristalizare înceată.

Dizolvarea cristalelor. Absorbția gastrointestinală a unui medicament administrat în formă solidă implică dizolvarea acestuia în lichidul gastrointestinal, urmată de trecerea prin membrana intestinală către circulația sanguină. În cazul în care dizolvarea medicamentului este mai puțin rapidă decît trecerea prin membrană gradul de dizolvare al medicamentului controlează parțial sau total viteza de absorbție și poate chiar să determine o absorbție incompletă a medicamentului.

În consecință, gradul de dizolvare poate influența începutul, durata și intensitatea activității farmacologice, care depinde de absorbția completă și rapidă a medicamentului.

Procesul de dizolvare al cristalelor este inversul creșterii, deci cristalul se va dizolva mai ușor în acele direcții în care viteza de creștere a fost mai mare. Acest lucru este evident deoarece muchiile și colțurile corespund unor fețe virtuale, care datorită vitezei mari de creștere au fost eliminate. Particulele de pe muchii și colțuri sînt înconjurate pe o suprafață mai mare de solvent. În consecință dizolvarea va produce o rotunjire a cristalului prin dispariția muchiilor și colțurilor. Dacă soluția este numai în mică măsură nesaturată, după stabilirea echilibrului de concentrație, cristalul nu se mai dizolvă. Un astfel de cristal rotunjit, introdus din nou în soluție suprasaturată se va întregi, formîndu-și colțurile și muchiile. În cazul în care solventul în timpul dizolvării nu se saturează în substanța respectivă, cristalul se va dizolva complet. O față de cristal perfect plană introdusă într-o soluție omogenă, trebuie să crească sau să descrească în mod stratiform, prin adaosul sau îndepărtarea unui nou strat de particule constitutive. Acest mers ideal al fenomenului este însă de obicei tulburat, deoarece fețe de cristal nu sînt perfecte și prezintă adesea mici ridicături sau cavități limitate de fețe plane. La dizolvarea unui astfel de cristal care prezintă astfel de cavități, muchiile cavităților sînt mai puternic atacate decît fețele, în locul lor apărînd fețe, care fac ca desprinderile să se lărgască luînd forma de gropițe regulate; continuînd dizolvarea, aceste gropițe se adîncesc, se lărgesc și se contopesc formînd un labirint de depresiuni ce se dizolvă ducînd treptat la nivelarea feței.

Viteza cu care se dizolvă un cristal depinde de natura substanței, de felul dizolvantului, de temperatură, de concentrație și de curenții de difuziune care se produc. Ridicarea temperaturii determină în general o dizolvare mai mare. Un alt factor important care influențează dizolvarea substanțelor cristaline este solvatarea.

Scheffer și Higuchi (39), au studiat gradul de dizolvare al diferitelor substanțe cristaline cu scopul de a determina influența solvatării asupra proprietăților lor. Ei au constatat că la colesterol, teofilină, cafeină, glutetimidă și succinisulfatiazol forma anhidră este mai solubilă decît cea hidratată. Formele solvate ale succinisulfatiazolului, acetatului de fluorocortizon etc., sînt mai solubile decît formele anhidre.

Chopra S.K. și Tawashi R. (10) au arătat că forma monohidratată de fenobarbital este mai solubilă decît forma anhidră.

Mulți alți factori pot influența dizolvarea medicamentelor cristaline. Tawashi (44) a studiat influența imperfecțiunilor cristaline, a polimorfismului și a substanțelor străine asupra gradului de dizolvare.

1.1.2.1. *Inhibarea creșterii și dizolvării cristalelor*

Numeroase lucrări asupra agenților de suprafață, a coloranților, a substanțelor anorganice, au demonstrat că multe substanțe care fac parte din aceste clase pot influența creșterea sau dizolvarea cristalelor (1, 44, 40).

Pîna la apariția teoriei lui Frank (16) s-a încercat să se explice influența impurităților asupra creșterii cristalelor prin diferite ipoteze. O serie de cer-

cetători admiteau prezența unei soluții solide a substanței străine în cristal, instabilitatea cristalului în prezența unor substanțe străine, sau asocierea chimică între substanța străină și cea în curs de cristalizare (44). După descoperirea mecanismului care duce la creșterea cristalului real, mecanismul de inhibare a creșterii și dizolvării cristalelor se explică prin adsorbția impurităților în cavități de-a lungul treptelor.

Se consideră impuritate orice substanță străină care se găsește în mediu de creștere sau de dizolvare.

Albon și Dunning (1), au determinat influența rafinozei asupra creșterii cristalelor de zaharină, constatînd o diminuare a vitezei de creștere în prezența de 0,1 și 1% rafinoză;

Michael și Tausch (45), au urmărit influența agenților de suprafață asupra creșterii acidului adipic, constatînd că dodecilbenzen sulfonatul de sodiu (NaDBS) inhibă complet creșterea după două dintre axele cristalografice la suprasaturație scăzută, în timp ce la suprasaturație ridicată influența acestui aditiv este minimă. Autorii explică influența minimă a aditivului la suprasaturație mare, arătînd că în acest caz creșterea se produce prin germeni secundari, ceea ce elimină necesitatea cavităților cînd atomii sau moleculele se pot fixa, în timp ce la suprasaturație mică creșterea se efectuează începînd de la dislocații.

Engelhard (12) cercetînd influența agenților de suprafață asupra diferitelor substanțe anorganice cum ar fi NaCl, KCl etc. a observat o diminuare a creșterii cristalelor după unele axe cristalografice și o mărire a creșterii lor după alte axe cristalografice. Un efect similar asupra creșterii cristalelor au și impuritățile anorganice și coloranții, dar concentrația necesară inhibării este mai mică. În timp ce o concentrație de 1 la 1 000 substanță anorganică este necesară pentru influențarea creșterii, o concentrație de 1 la 50 000 de colorant este suficientă.

Saad și Higuchi (40) au studiat influența cholatului de sodiu asupra creșterii și dizolvării colesterolului, în funcție de pH, constatînd, la pH ridicat ($pH \geq 5,6$), o diminuare a vitezei de creștere și de dizolvare. Această inhibare crește cu pH-ul, astfel că la un $pH = 8$ creșterea și dizolvarea sînt total inhibate. La acest pH în prezența de 0,132 mg/ml, cholat, autorii nu au observat nici o creștere a cristalelor pe o perioadă de 72 ore, în timp ce concentrația soluției a fost de 100 ori mai ridicată decît a unei soluții saturate. La o concentrație de 0,66 mg/ml cholat, se produce inhibarea aproape completă a gradului de dizolvare, la $pH = 8$;

Gilman, studiînd formarea de cavități polimoleculare pe cristale de LiF și dizolvarea lor în apă, a constatat că la adăugarea unei soluții diluate de fluorură de fier (III) are loc o diminuare a dizolvării (18); o concentrație de la 1 la 4 ppm de ioni fier (III) este suficientă pentru a inhiba total dizolvarea LiF în apă (28).

Piccolo și Tawashi (36) au arătat că albastrul FDC nr.1 micșorează în mod simțitor procentul de dizolvare a sulfatiazolului, fenobarbitalului monohidratat, a sulfoguanidinei și a timolului sub formă de cristale unice sau comprimate. În cazul sulfaguanidinei procentul de dizolvare scade rapid cu concentrația albastrului FDC Nr. 1, pînă la 50 $\mu\text{g/ml}$, cînd curba se stabilizează.

Aceste exemple demonstrează influența exercitată de cantități minime de agenți de suprafață, substanțe anorganice, coloranți, sau de ioni metalici asupra creșterii și dizolvării substanțelor cristaline. Deoarece o serie de adjuvanți folosiți la prepararea formelor farmaceutice includ astfel de substanțe, ele pot diminua gradul de dizolvare al unor substanțe medicamentoase, influențând astfel disponibilitatea lor fiziologică chiar în cazul celor foarte puțin solubile și administrate în cantități mici cum ar fi, de exemplu, hormonii steroizi.

Factorii care influențează creșterea și dizolvarea cristalelor influențează în mare măsură și formarea calculilor renali și urinari, rezultați din precipitarea substanțelor normale dizolvate în urină (44).

1.1.3. Defecte de rețea

Din studiul diferitelor cristale ale aceleiași substanțe, s-a observat că dacă pentru greutatea specifică sau indicele de refracție s-au obținut valori identice, la studiul rezistenței, valorile obținute au fost diferite. Aceste diferențe se datoresc neregularităților din structura reticulară, așa-numitelor *defecte reticulare* sau *defecte de rețea*. Ca defecte de rețea trebuie considerate toate modificările ce reprezintă o deviere de la simetria de translație și nu trebuie considerate ca o patologie a structurii reticulare ci ca o expresie a unei stări cristaline, ele determinând mai degrabă „temperamentul” cristalelor. Fiecare cristal conține un număr mai mare sau mai mic de defecte de rețea. Probabilitatea apariției neregularităților este mare, deoarece un cristal de 1 mm^3 conține 10^{21} elemente constitutive. În afară de aceasta, o substanță nu poate fi obținută perfect pură. La $10^{-70}\%$, care reprezintă gradul de puritate cel mai avansat în sistemul cubic, cu o lungime a catenei de aproximativ 200 Å , există în medie o particulă străină. În fiecare cm^3 sînt prezente cel puțin 10^{15} particule străine. Aceste particule străine nu deranjează numai poziția în care ele se găsesc, ci și vecinătatea lor. Defectele de rețea sînt absolut necesare pentru menținerea ordinii în cristal. Ordinea ideală este realizată la punctul 0° absolut cînd cristalul este „mort”. În condiții normale, oscilația termică a componentelor în jurul poziției de echilibru determină goluri și deformări.

Există numeroase posibilități de clasificare a defectelor de rețea. Astfel, ele pot fi clasificate în : a) *defecte de structură* a unor rețele perfecte sau imperfecte cînd ultimele sînt caracterizate prin locuri goale ; b) *defecte macro- și microscopice*, primele cu dimensiuni mai mari de 10^{-3} cm (fisuri, incluziuni, rupturi) și ultimele cu dimensiuni între $10^{-5} - 10^{-3}\text{ cm}$, alături de care apar defecte de structură submicroscopică, sub 10^{-5} cm ; c) *defecte chimice și structurale*, respectiv mecanice sau geometrice ; d) *defecte zero, uni-di- sau tridimensionale*.

Pentru tehnica farmaceutică defectele zerodimensionale (exemplu impurități, compoziții nestoechiometrice) au semnificație mică spre deosebire de cele di și multidimensionale.

Fig. 1.2, reprezintă defecte zerodimensionale, un gol și un atom interreticular (defecte Schottky), împreună cu regiunea de extindere a defecțiunii (a). Defecte punctiforme sînt exponențial dependente de temperatură,

se vorbește de o ordonare defectuoasă termodinamică. În figură se mai observă un defect unidimensional (b), modelul unei deplasări elicoidale care apare frecvent la metale și se poate extinde pe mai multe etape (c). Un defect de rețea bidimensional, o așa-numită „limită de sfărîmare de unghi mic“,

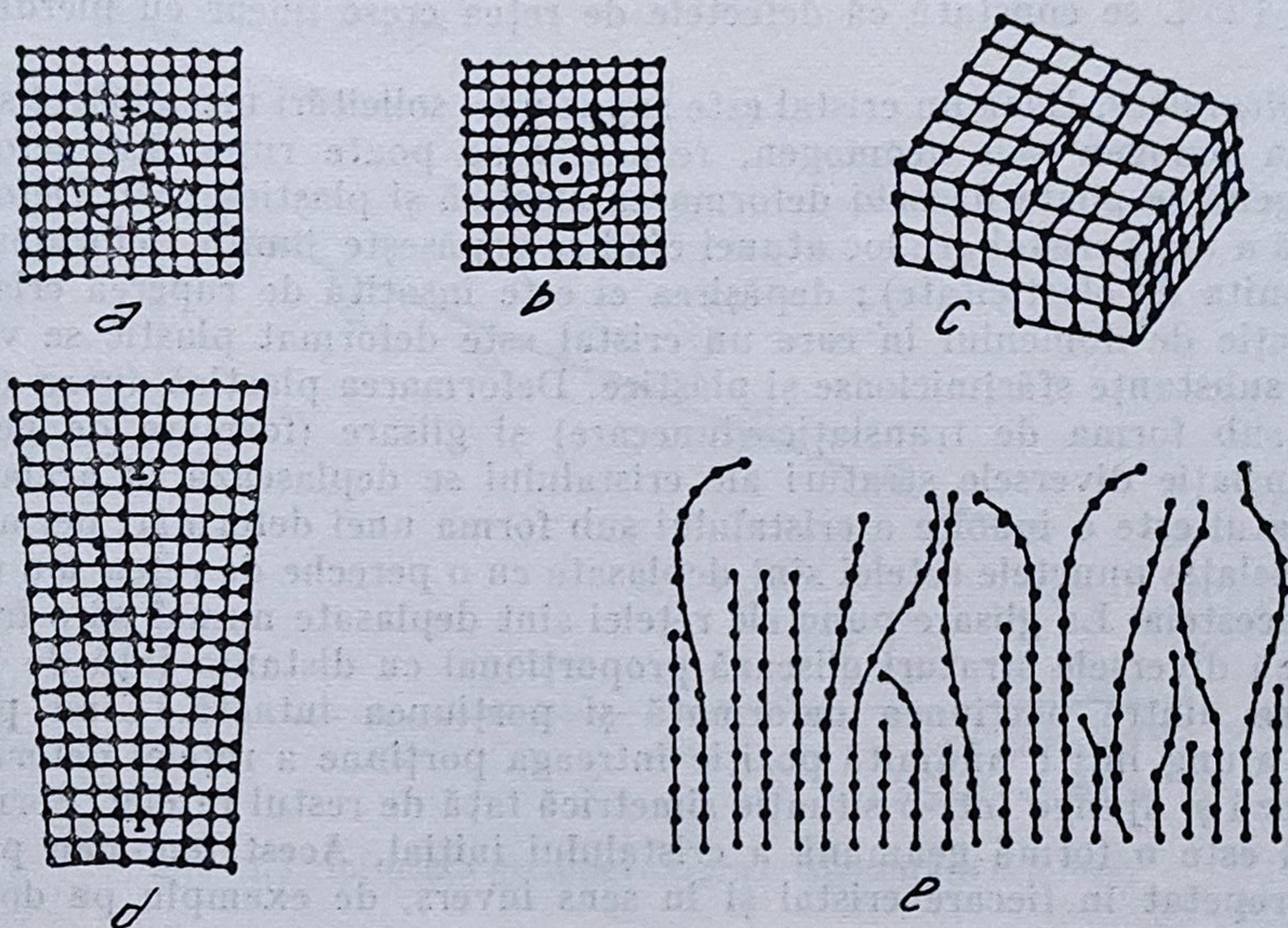


Fig. 1.2. Defecte de rețea.

constă din mai multe structuri defectuoase linear așa-numite deplasări treptate (d). Este de asemenea reprezentată trecerea între un domeniu ordonat și unul dezordonat al unei substanțe macromoleculare (e). În interiorul aceleiași molecule starea de ordonare se modifică; molecula posedă distanțe atât de mari încât diversele domenii ale aceleiași plan se comportă termodinamic diferit (de exemplu, la dizolvare).

Gradul de ordonare nu este o constantă a substanței, el poate fi influențat de diferiți factori. Operațiile galenice modifică starea de ordonare și activează sau dezactivează substanțele solide. Unele metode de obținere a defectelor de rețea sînt menționate în continuare.

Cristalizarea. Obținerea cristalelor și creșterea acestora nu are loc fără efecte de deranjare a ordinii cristaline. Defectele de rețea ce apar în timpul cristalizării pot fi influențate prin adaosuri de substanțe străine. Astfel, dacă în structura reticulară a fluorinei (CaF_2) într-un loc Ca^{2+} , se înlocuiește cu Y^{3+} pentru compensarea surplusului de valență, în locurile goale de rețea intră ionii F^- complementari și astfel în jurul ionilor Y^{3+} se deranjează omogenitatea edificiului cristalin. Deci, continuitatea rețelei cristaline poate fi conturbată de incluziuni care provoacă o dezvoltare a rețelei din apropierea lor în altă orientare decît în restul edificiului cristalin.

În preparate medicamentoase defectele gradate ale rețelei nu s-au realizat pînă de curînd nici prin cristalizare, nici prin alte operații. S-au elaborat

procedee prin care o cristalizare poate fi împiedicată și se poate atinge o stare amorfă (9).

Uscarea. Procesul de uscare frecvent folosit în tehnica farmaceutică, poate duce la modificarea cristalelor datorită pierderii de apă, în special a celei de cristalizare. Astfel, în cadrul lactozei monohidratate în urma uscării la vid, la 125°C se constată că defectele de rețea cresc linear cu pierderea de apă.

Mărunțirea. Dacă un cristal este supus unei solicitări mecanice el se poate deforma omogen sau neomogen, respectiv se poate rupe. La deformarea neomogenă se poate deosebi deformarea elastică și plastică (17). Deformarea plastică a unui cristal are loc atunci când se depășește limita deformării elastice (limita de elasticitate); depășirea ei este însoțită de ruperea cristalului. În funcție de domeniul în care un cristal este deformat plastic se vorbește despre substanțe sfărâmicioase și plastice. Deformarea plastică apare cristalografic sub forma de translație (lunecare) și glisare (formare de germeni). La translație diversele straturi ale cristalului se deplasează în același sens. Rezultatul este o îndoire a cristalului sub forma unei deformări permanente. La translație punctele rețelei sînt deplasate cu o pereche de rețea sau cu multiplul acesteia. La glisare punctele rețelei sînt deplasate numai cu o fracțiune astfel că diversele straturi glisează proporțional cu distanța față de linia de separare dintre porțiunea deformată și porțiunea intactă. Când punctele rețelei ajung într-o anumită poziție întreaga porțiune a rețelei deformate se aranjează și ajunge într-o situație simetrică față de restul rețelei. Forma care rezultă este o formă geamănă a cristalului inițial. Acest fenomen poate să apară repetat în fiecare cristal și în sens invers, de exemplu pe două fețe așezate față-n față.

Cu excepția metalelor, deformarea plastică este posibilă numai în prezența unor defecte de rețea. Cristalele ideale sînt practic nedeformabile. Astfel, rezistența calculată teoretic pentru un cristal ideal este, la NaCl, de 250 Kp/mm², iar cea determinată pe un cristal real, este de numai 0,5 Kp/mm². Strauski a calculat pentru NaCl o rezistență la rupere de 20 000 Kp/mm² și a găsit experimental o valoare de 200 Kp/mm².

Fenomenele de frecare, rupere, care apar la mărunțire duc la apariția unor defecte de rețea prin creștere de volum, deplasare și deformare.

Defectele de rețea ajung, în cazul fenomenului de frecare, la o adîncime de 10 μm. Un astfel de strat cu adîncime de 10⁻⁵—10⁻⁴ cm cuprinde 100—1 000 poziții atomice (38). O prelucrare mai intensă determină modificări mai mari.

În metale densitatea defectelor prin vâlțuire (deformare plastică) cresc în medie de la 10⁶/cm² la 10¹²/cm². La rupere suprafețele nou formate prezintă defecțiuni de structură accentuate.

Influența mărunțirii asupra gradului de ordonare a fost studiat și la diferite substanțe organice. Hüttenrauch (29) a arătat că gradul de ordonare al monohidratului de α — lactoză se modifică linear cu durata de mărunțire, respectiv cu solicitarea mecanică. După 30 minute cristalinitatea a fost de numai 54 % deci procesul de mărunțire are o influență apreciabilă asupra stării de ordonare.

Rezultate asemănătoare s-au obținut și la pulberea de celuloză (29). Gradul de ordonare a scăzut cu durata de mărunțire. După 20 minute cristalinitatea a crescut din nou, a atins după 35' o a doua valoare extremă și a

scăzut pînă la o valoare reziduală de 8%. De aici rezultă că după o anumită relaxare a structurii (activare mecanică) se atinge o stare în care, alături de defectarea rețelei, are loc și o refacere a acestuia care poate chiar să predomine (pasivare mecanică).

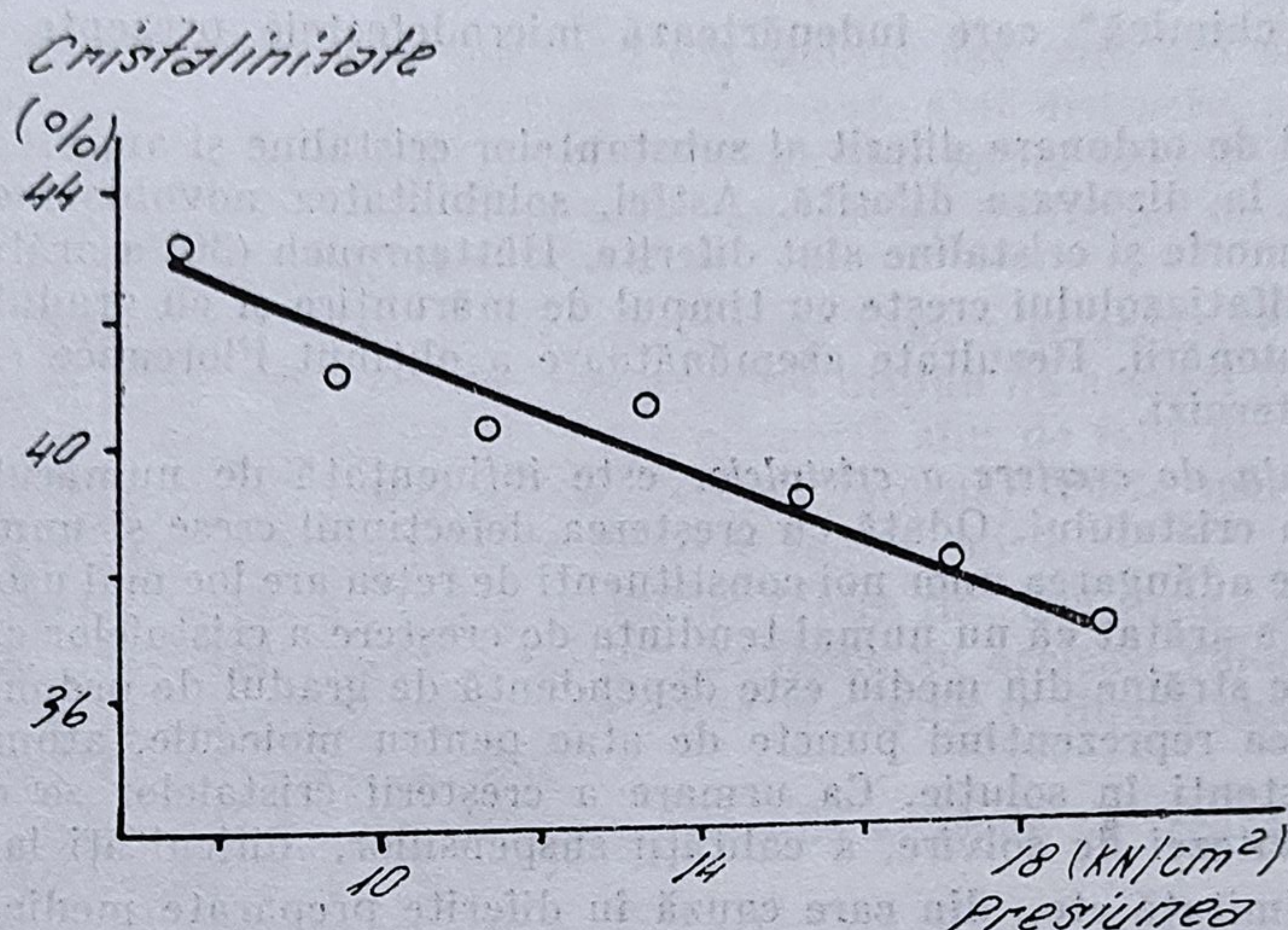


Fig. 1.3. Influența presiunii asupra cristalinității celulozei.

Presiunea. Datorită influenței solicitării mecanice asupra rețelei cristaline este de așteptat ca și în timpul formării comprimatelor să apară defecte ale gradului de ordonare (29).

Experiențe efectuate cu lactoză în prezență de 2,5% talc, variind presiunea între 30–80 kN/cm², au dus la constatarea că odată cu creșterea presiunii de tabletare, conținutul în defecte de rețea a crescut la circa 4%. În cadrul pulberii de celuloză, după adăugarea de 0,2% stearat de magneziu, s-a obținut cu presiunile uzuale, cu o presă excentrică, rezultatele din figura 1.3 (43); cristalinitatea a scăzut din nou, linear cu presiunea cu o sensibilitate mai mare comparativ cu lactoza. Gradul de dezordine a fost mai mic cînd presarea a fost executată prin metoda pastilei de KBr.

Din aceste rezultate autorii au dedus că defectele de rețea depind de starea de ordonare a substanței solide. Astfel, influența presiunii la tabletare, respectiv sensibilitatea la presare este cu atît mai mare cu cît gradul de ordonare înainte de tabletare este mai mare. O stare de ordonare avansată este mai puțin influențată decît una mai puțin ordonată.

1.1.3.1. Consecințele defectelor de rețea

Solubilitatea unei substanțe este în majoritatea cazurilor în raport direct cu activitatea ei biologică, astfel, încît există o corelare între gradul de ordonare și biodisponibilitate.

Fenomenul de dizolvare poate fi considerat un fenomen de creștere cu semn schimbat, deoarece mecanismele de formare și degradare se bazează pe aceleași criterii. La solvirea cristalului, deplasările constituie în primul rând puncte de atac ale solventului. De aceea, prin modificarea stării de ordine se poate regla intensitatea procesului de solvire. În acest scop se folosește „polizarea chimică” care îndepărtează microdefectele prezente și întârzie dizolvarea.

Gradul de ordine diferit al substanțelor cristaline și amorse determină comportări la dizolvare diferite. Astfel, solubilitatea novobiocinei, a insulinei-zinc amorse și cristaline sînt diferite. Hüttenrauch (30) a arătat că solubilitatea sulfatiazolului crește cu timpul de mărunțire și cu gradul de defecțiune al ordonării. Rezultate asemănătoare a obținut Floreance (14), pentru hormonii steroizi.

Tendința de creștere a cristalelor este influențată de numărul defectelor din rețeaua cristalului. Odată cu creșterea defecțiunii cresc și numărul pozițiilor la care adăugarea unor noi constituenți de rețea are loc mai ușor. Hüttenrauch (26), a arătat că nu numai tendința de creștere a cristalelor ci și fixarea de particule străine din mediu este dependentă de gradul de ordine, defectele de rețea reprezentînd puncte de atac pentru molecule, atomi sau ioni străini existenți în soluție. Ca urmare a creșterii cristalelor se constată o scădere a vitezei de solvire, a calității suspensiilor, dificultăți la injectare, toleranță limitată etc., din care cauză în diferite preparate medicamentoase (suspensii, unguente) se recomandă împiedicarea creșterii cristalelor (43).

Capacitatea de aglomerare. Deoarece atît soliditatea cît și capacitatea de deformare a substanțelor și aderența lor depinde de gradul de ordine, se poate presupune că defectele de rețea joacă un rol important în formarea comprimatelor. Aceste defecte de rețea sînt considerate cauzele care duc la legăturile interparticule.

Formularea de pînă acum „defectele de rețea apar la formarea comprimatelor” ar trebui redată corect: „deoarece sub influența presiunii apar defecte de rețea, se formează comprimatele” (37). Alături de defectele de rețea, care sînt prezente în substanța inițială și care pot fi produse în etapele de precomprimare, hotărîtoare pentru obținerea comprimatelor sînt și defectele induse prin rupere și frecare în timpul comprimării pulberii. În timp ce structurile cu defecte în interiorul rețelei sînt hotărîtoare pentru deformarea particulei, defectele de suprafață fac posibilă și gradează reacțiile interparticule. Sub influența presiunii de comprimare apare o activare mecanică a particulelor care dă naștere la întrepătrunderi ale rețelei. Între aceste particule cu suprafețe analoage lichidelor, se formează o zonă de cvasidifuziune, ușurată de fenomenele de difuziune, cum ar fi intrarea și ieșirea constituenților rețelei. În acest strat ultrasubțire, comprimarea poate însemna o trecere dintr-o aglomerare într-un amestec (12).

În consecință, defectele de rețea făcînd posibile legăturile interparticule, ușurează capacitatea de aglomerare a particulelor și ca urmare favorizează formarea comprimatelor.

1.2. Substanțe amorfe

1.2.1. Generalități

Substanțele solide pot fi separate din soluție așa cum am arătat, sub *formă cristalină* în care caz particulele componente sînt distincte, au o formă bine precizată și sînt foarte bine ordonate sau sub *formă amorfă* cînd particulele componente au forma unei mese compacte, uniforme care prezintă aceleași proprietăți în toate direcțiile (19).

Prin structura lor dezordonată substanțele amorfe se aseamănă cu lichidele, însă particulele din care sînt compuse nu dispun de aceeași libertate de mișcare ca în lichide. Substanțele în stare amorfă sînt de fapt lichide supra-răcite (subrăcite) avînd o vîscozitate (frecare internă) foarte mare și drept urmare o fluiditate și o viteză de curgere foarte mică.

Substanțele amorfe nu au un punct de topire fix, nici formă geometrică definită și sînt izotrope, adică proprietățile fizice au aceleași valori în toate direcțiile. Așa, de exemplu, o bilă de sticlă încălzită se dilată egal în toate direcțiile menținîndu-și forma sferică.

Starea amorfă este termodinamic instabilă și tinde să treacă în starea cristalină mai stabilă.

În cadrul substanțelor amorfe, starea sticloasă și sticla cu aspect de masă transparentă sau netransparentă ocupă un loc important. În cazul în care o substanță este capabilă să existe în formă cristalină și amorfă, spectrul de raze X dat de forma amorfă poate fi considerată ca o versiune foarte difuză a spectrului cristalin (22). De fapt, nu există o distincție netă între starea amorfă și cea cristalină. Urmărind spectrul de raze X al unui solid cristalin grosier la care se reduce dimensiunea cristalelor se constată că spectrul devine difuz cînd dimensiunea cristalelor a scăzut sub 10^{-5} cm. Cu reducerea dimensiunilor cristalelor, reflexiile devin din ce în ce mai difuze pînă ce se atinge limita 10^{-7} — 10^{-8} cm, regiunea dimensiunilor atomice pentru care noțiunea de cristal nu mai este corespunzătoare. Difrakția cu raze X rămîne singura metodă sigură de diferențiere a substanțelor amorfe de cele cristaline.

Prepararea substanțelor medicamentoase amorfe se realizează prin diferite metode. Cele mai importante metode folosite sînt: liofilizarea, folosită la obținerea de hormoni steroizi, antibiotice, enzime etc., diferite procedee de răcire, de precipitare, folosită la obținerea suspensiei amorfe de insulină-zinc (23) etc., coprecipitarea, formarea de complecși de tip soluție solid în solid etc.

Formele cristaline și amorfe diferă între ele nu numai prin unele proprietăți fizico-chimice ca punct de topire, densitate, indice de refracție, solubilitate, căldură și viteză de dizolvare, conductibilitate electrică, proprietăți optice, spectre de raze X, etc., dar și prin activitatea lor biologică, așa cum se va vedea în capitolele următoare. Din această cauză întreprinderile producătoare de medicamente trebuie să controleze preparatele în tot cursul perioadei de valabilitate în vederea identificării eventualelor procese de descompunere, a menținerii stării amorfe sau cristaline respective și a tuturor caracteristicilor fizico-chimice proprii.

1.3. Solvați (Pseudopolimorfism)

1.3.1. Generalități

În cadrul dizolvării are loc o dispersie a particulelor solutului printre particulele solventului care este influențată de interacțiunile existente în solut și de interacțiunile solvent-solut. Pentru ca dizolvarea să se producă trebuie ca interacțiunile solvent-solut să compenseze interacțiunile din solut. În timpul dizolvării are loc formarea de interacțiuni între moleculele solventului și solutului, simultan cu desfacerea unui număr de legături în solut și în solvent. Acest fenomen de formare de legături slabe între moleculele solventului și solutului se numește *solvatare*; în urma solvatarei rezultă *solvați* care sînt deci complecși moleculari, care au încorporat solventul de cristalizare în rețeaua lor. În cazul în care solventul este apa, fenomenul se numește *hidratare*, iar complecșii formați *hidrați*. Hidratarea se datorește fie formării unor legături de hidrogen, în cazul substanțelor neionizate, fie unor atracții ioni dipoli, cînd solutul este compus din ioni.

Solubilitatea în apă a compușilor ionici este determinată de puterea mare a acesteia de a solvata ionii. Fiecare ion se înconjură cu o atmosferă de molecule de apă, avînd dipolii de semn opus orientați spre ioni. Un ion se solvatează cu atît mai puternic (numărul de molecule legate și căldura degajată sînt cu atît mai mari), cu cît volumul ionului este mai mic și sarcina electrică mai mare, deoarece ionii cu volum mic dezvoltă în jurul lor un cîmp electrostatic mai intens și în consecință leagă un număr mai mare de molecule de apă, decît ionii mai voluminoși.

Pentru distingerea solvaților de formele polimorfe, care nu sînt complecși moleculari, se folosește termenul de *pseudopolimorfi* (33). S-a constatat că solvații diferiților compuși pot prezenta polimorfism. Astfel, Huhnert-Braustätter M și Gasser P. (32) prezintă dimorfismul solvaților etanolic ai fluocortolonei. Similar, Halebian și colab. (55) indică prezența polimorfismului la hidratul de fluoprednisolonă, iar Shefter (39) la hidratul de succinilsulfatiazol. Numărul substanțelor capabile de a forma solvați este foarte mare. Astfel, o serie de steroizi cum ar fi acetatul de hidrocortizonă, acetatul de cortizonă, fluprednisolona, acetatul de terțbutilfluprednisolonă și hidrocortizonă, acetatul de fludrocortizonă, colesterolul etc., sînt capabili să formeze solvați, iar estradiolul formează solvați cu 30 din solvenții folosiți la testare (20, 32).

Unii hormoni steroizi ca 11-dezoxi-11-hidroxycorticosterona și dehidropregnalona rețin, în general, numai solvenți oxigenați. Androsterona și dihidrotestosterona nu formează decît hidrați. Diacetatul de 16, 21-triamcilonă poate reține doi solvenți în mod simultan și p.t. este precedat de două endoterme a căror poziție depinde de presiune (7).

După Kuhnert-Brandstätter și Grimm (33) acetatul de dexametasonă formează pseudopolimorfi sub formă de ace și de prisme prin cristalizare din: etanol, n-propanol, n-hexilalcool, acid acetic glacial, acetat de etil, eter, tetrahidrofuran, dioxan, acetonă, metilisobutilcetonă, di-n-propilcetona, cloroform, clorbenzen și nitrobenzen.

La încălzire solventul se elimină, în funcție de natura lui ; de exemplu la 75° pentru solvatul cu etanol și la 125° pentru cel cu cloroform. Apa se elimină la 40° și la 60°. Prin eliminarea solventului se formează modificarea polimorfă I, care se topește la 225—231°, cu descompunere.

Modificarea polimorfă II, cu p.t. 208—212°, metastabilă, este greu de obținut și se transformă la încălzire în modificarea polimorfă I.

Metandriolul (4.2.8.7) formează pseudopolimorfi cu 12 solvenți ; stabilitatea solvaților este destul de mare, exceptând solvatul cu metanol, stabil numai 14 zile, la temperatura ordinară. Prin încălzire între 70—120° solventul este cedat. Spectrele solvaților de același tip sînt asemănătoare.

Multe antibiotice și sulfamide antibacteriene cum ar fi : eritromicina, ampicilina, cefaloridina, cloramfenicolul (4.2.1), sulfanilamida, sulfaguandina, succinilsulfatiazolul, sulfametoxidiazina (4.2.2) etc. pot, de asemenea, forma solvați.

Borka (3) a arătat că rotenona prezintă o afinitate însemnată față de 12 solvenți (metanol, etanol, dietileter, apă, acetonă, acid acetic, acetat de etil, acetonitril, benzen, diclormetan, cloroform, tetraclorură de carbon). Prin cristalizare din metanol, etanol, eter și apă, cristalizează forma II, a retononei cu p.t. 164°C ; acetona, acidul acetic glacial, acetatul de etil și acetonitrilul formează cu rotenona compuși nestoechiometrici, benzenul și diclormetanul compuși stoechiometrici 1 : 1, iar cloroformul și tetra clorura de carbon solvați, cu solventul înglobat într-o proporție suplimentară, nestoechiometrică.

Rețelele cristaline ale anumitor forme polimorfe pot îngloba diferențiat diferiți solvenți, comparativ cu rețelele altor forme polimorfe ale aceleiași substanță. Astfel se comportă forma II a indometacinului care fixează, nestoechiometric, diferiți solvenți, unii dintre ei apropiindu-se de valoarea de 0,5 moli (hemisolvați) (3).

Nu există o teorie generală privind afinitatea solvenților pentru anumite grupe de rețele cristaline sau pentru anumite grupe de substanțe.

1.3.2. Prepararea și caracterizarea solvaților

Majoritatea solvaților se obțin prin cristalizarea compusului solvatat din solventul de solvatare respectiv. Când se folosesc amestecuri de solvenți, solvații se pot forma fie din unul sau din ambii solvenți ai amestecului.

Holden și Singer (26) arată că la introducerea unei sări în apă are loc o slăbire a forțelor electrice dintre ioni și deci disocierea lor. În soluție apoasă ionii disociați se hidratează, pentru fiecare ion hidratat, numărul de molecule de apă fixate avînd o valoare definită. Pentru obținerea solvanților unui compus cu un număr diferit de moli de solvenți se lucrează fie la temperatură, fie la presiune constantă. Astfel, Trivedi (46), lucrînd la presiune constantă a obținut hidrați de ouabaină cu număr diferit de molecule de apă, prin adăugarea unui exces de ouabaină la solventul de recristalizare și încălzind deasupra temperaturii de cristalizare. Soluțiile au fost apoi răcite cînd ouabaina a cristalizat la 0° și la intervale tot de 10° de la 20° pînă la 90°C. Dependent de temperatura de cristalizare s-au obținut 6 hidrați diferiți de ouabaină (tabelul 1.1).

Tabelul 1.1

Hidrații ouabainei	
Hidrat	Temperatura de izolare
9 H ₂ O	0–15°C
8 H ₂ O	15–28°C
4 1/2 H ₂ O	20–30°C (din etanol 95%)
4 H ₂ O	20–30°C (din metanol 97%)
3 H ₂ O	20–30°C (din dioxan conținând 6% apă)
2 H ₂ O	28–90°C
	150°C (obținută prin încălzirea ouabainei necristalizate din etanol)

Identificarea solvaților. În identificarea solvaților se folosesc numeroase metode dintre care analiza termogravimetrică cu numeroasele ei variante, inclusiv analiza calorimetrică diferențială (DSC), spectroscopia IR, difracția razelor X, RMN, sînt frecvent utilizate și ilustrate în cadrul prezentei monografii.

Cu excepția unor compuși în care solventul este puternic legat de molecula substanței prin legături de hidrogen, formînd o adevărată specie chimică, prezența solventului se manifestă în cercetarea termogravimetrică a compusului, printr-un endoterm în formă de clopot, care precede lichefierea, distingîndu-se astfel în mod net de endotermele de fuziune și de schimbare a structurii cristaline în stare solidă. În acest caz picul curbei termogravimetrice

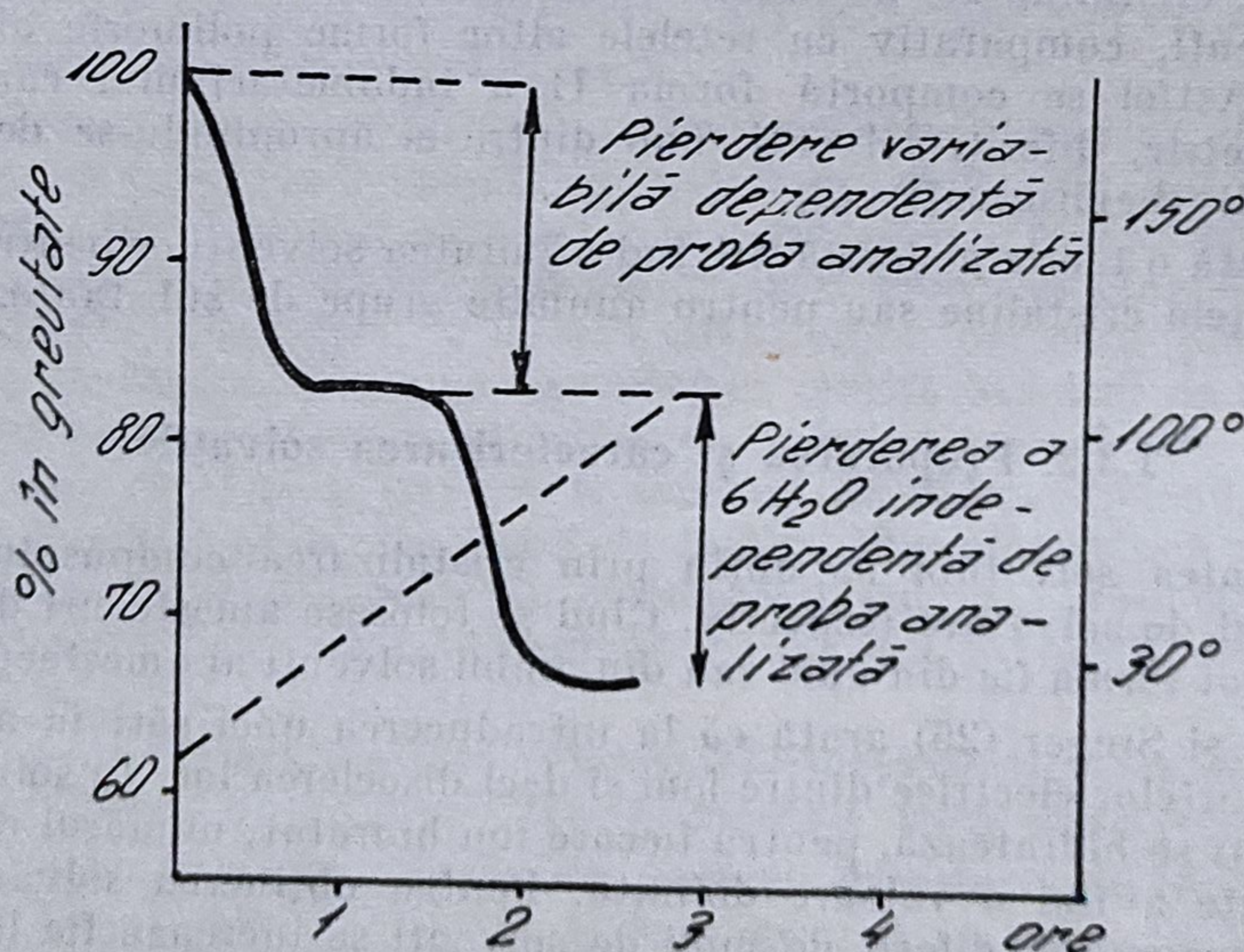


Fig. 1.4. Curba termogravimetrică a tetracelinei bază cu creșterea lineară a temperaturii.

se găsește, de obicei, la o temperatură superioară celei corespunzătoare desolvării în stare de echilibru, în funcție de viteza de încălzire, deoarece reacția nu este instantanee și temperatura probei crește în mod continuu în tot timpul îndepărtării solventului.

Temperatura de desolvatare ordinară poate fi considerată apropiată de aceea în care începe punctul de inflexiune pe termogramă.

Din comportarea termogravimetrică a aducților cu cloroform a prednisoni forma B, acetatul de dexametazonă forma C și hidroclortizona forma B, și existența unor aducți asemănători conținând alți solvenți, Mesley (33) a ajuns la concluzia că aceștia sînt compuși de incluziune de tipul clatrăților.

Hirtz și colab. (25), folosind analiza termogravimetrică au studiat solvatarea diferitelor substanțe organice. Termogramele diferiților solvați prezintă trepte diferite de desolvatare, care corespund pe un anumit interval de temperatură și presiune la solvatul stabil. Deosebirea dintre trepte poate fi datorată solvării reale sau pseudosolvării dependentă de proba analizată. Pentru tetraciclină bază (37) o creștere lineară a temperaturii determină scăderea în greutatea inițială, care variază de la o probă la alta și care este datorată volatilizării „apei libere”. Aceasta este urmată de proba analizată, indicînd că proba originală a fost un hexahidrat (fig. 1.4).

Cu ajutorul analizei termice diferențiale Brancone și Ferrari (7) au arătat că sulfametoxidiazina este un solvat. Sekiguchi și colab. (38) au folosit analiza calorimetrică diferențială (DSC) la identificarea hidraților de fenobarbital, teofilină și solvaturii cloroformice al grisofulvinei. Himuro și colab. (24) au folosit analiza de gaz simultană cu analiza calorimetrică diferențială și analiza termogravimetrică la identificarea solvaturii piridinice al cloramfenicolului (fig. 1.5).

Kunert-Brandstätter și Grimm (33) au folosit termomicroscopia și spectroscopia IR pentru identificarea diferiților solvați și forme polimorfe ale steroizilor. Spectroscopia IR este frecvent folosită mai ales pentru distingerea solvaților de formele anhidre.

Difracția razelor X a fost folosită pentru determinarea polimorfilor și solvaților de sulfametoxidiazină, de fluprednisolona, la studiul pseudopolimorfismului fluraltadonei, etc. (6.1.2).

Cele mai importante metode folosite la identificarea solventului de solvatare sînt: spectroscopia IR, gaz-cromatografia, analiza calorimetrică diferențială, spectroscopia de rezonanță magnetică protonică introdusă de Pake și folosită de Champan (8) pentru identificarea solvenților de solvatare și cefaloridinei. Comportarea la topire a cristalelor solvaților, îmbibate în ulei de parafină sau gel de silicon, cînd numai solvați generează bule de solvent, permite deosebirea lor de formele polimorfe. În cazul hidraților pentru determinarea apei se poate folosi metoda tritrimetrică Karl-Fischer (U.S.P. XVIII).

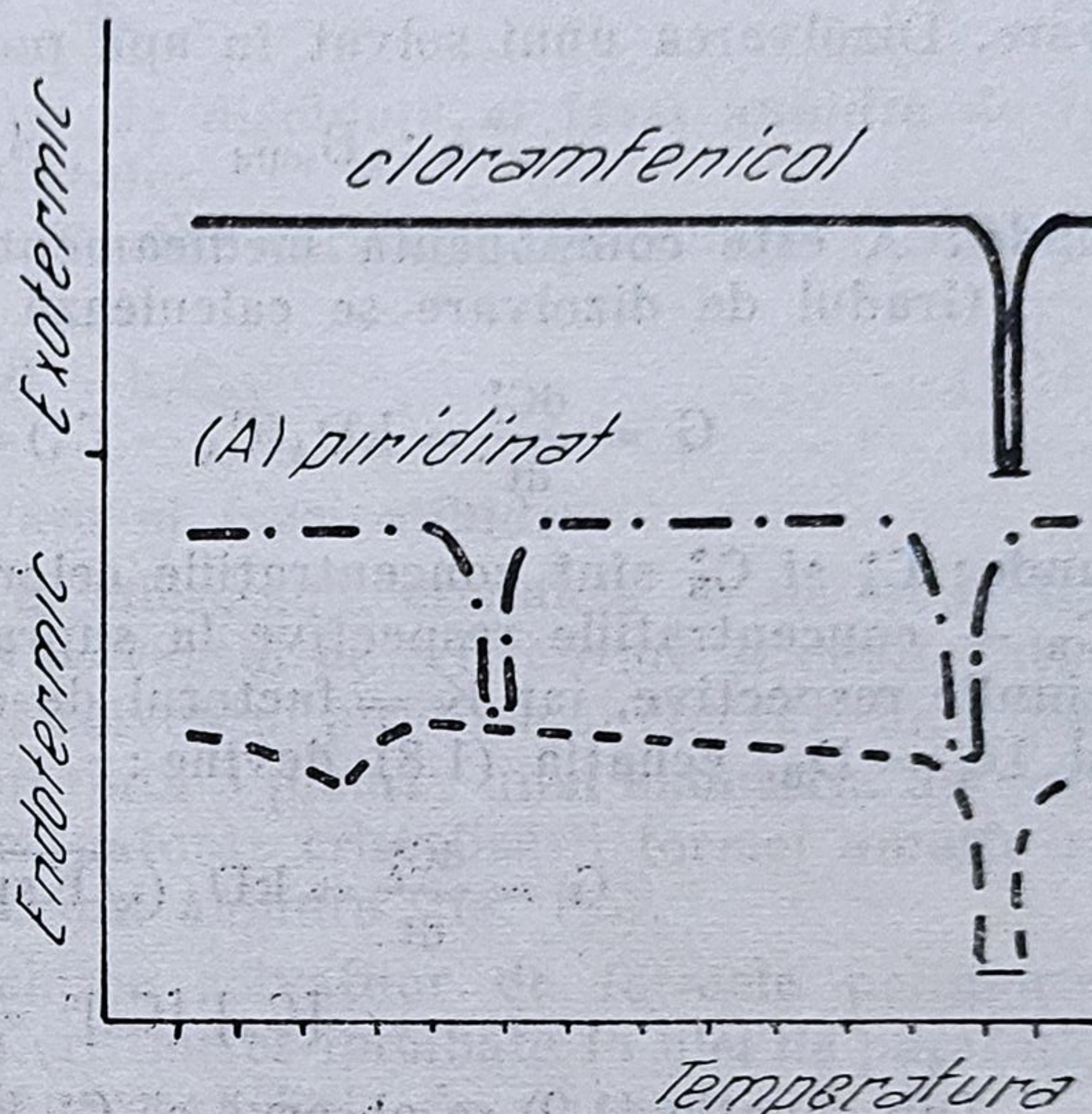


Fig. 1.5. Termograma DSC a solvaturii piridinice al cloramfenicolului.

1.3.3. Proprietățile solvaților

Gradul de dizolvare. Schefter și Higuchi (39) în lucrarea lor asupra comportării la dizolvare a formelor cristaline solvate și nesolvate ale unor substanțe farmaceutice, au stabilit ecuația matematică a gradului de dizolvare. Dizolvarea unui solvat în apă poate fi exprimată astfel :

$$A : nB_{\text{solid}} \quad A_{\text{apos}} + nB_{\text{apos}} \quad (1.7)$$

unde : A este componenta medicamentoasă, iar B solventul de solvatare. Gradul de dizolvare se calculează cu ajutorul ecuației :

$$G = \frac{dC_A^*}{dt} = kD_A(C_A - C_A^*) = \frac{dC_B^*}{ndt} = \frac{kD_B}{n}(C_B - C_B^*) \quad (1.8)$$

unde : C_A^* și C_B^* sînt concentrațiile celor două componente în soluție C_A și C_B — concentrațiile respective la suprafața cristalului ; D_A și D_B — difuziunile respective, iar K = factorul de corecție. Pentru cazul în care $n = 1$ și $D_A = D_B$, ecuația (1.8) devine :

$$G = \frac{dC_A^*}{dt} = kD_A(\sqrt{Ksp} - C_A^*) \quad (1.9) \text{ unde}$$

$$[C_A][C_B]^n = Ksp.$$

Din ecuația (1.9) se observă că C_A^* își poate mări valoarea peste solubilitatea lui A în apă. Dacă concentrația C_B^* a crescut mai mult decît C_A^* prin adăugarea solventului de solvatare în mediu de dizolvare, atunci :

$$G = \frac{KD_A Ksp - kD_A C_A^*}{C_B^*}$$

care indică că gradul de dizolvare pentru solvat descrește cu creșterea lui B în soluție.

Nogami și colab. (35) definesc gradul de dizolvare astfel :

$$\frac{dC}{dt} = k_t \{ C_{SA} e^{-k_r t} + C_{SH} [1 - e^{-k_r t}] - C \} \quad (1.11)$$

unde : C — concentrația din lichid ; C_{SA} — concentrația de saturație a fazei anhidre ; C_{SH} — concentrația de saturație a fazei hidratate ; k_r și k_t — constante ale procesului de cristalizare și de transport.

Deoarece, $C = 0$, și $t = 0$, ecuația (1.11) prin integrare devine :

$$C = \frac{k_t(C_{SA} - C_{SH})}{k_t - k_r} (e^{-k_r t} - e^{-k_t t}) + C_{SH}(1 - e^{-k_t t}) \quad (1.12)$$

Deoarece C_i concentrația de la suprafața solidului este inițial mai mare decît C, ecuația (1.11) devine :

$$\frac{dC}{dt} = k_t(C_{SA} e^{-k_r t} + C_{SH}[1 - e^{-k_r t}]) \quad (1.13)$$

Conform condițiilor inițiale $C = 0$, $t = 0$, ecuația (1.13) prin integrare devine :

$$C = \frac{k_t(C_{SA} - C_{SH})}{k_r} [1 - e^{-k_r t}] + k_t C_{SH} t \quad (1.14)$$

Deoarece t poate fi chiar în fază inițială destul de mare, ecuația (1.14) dă o relație lineară cu gradientul $k_t C_{SA}$. Când porțiunea lineară a ecuației (1.14) este extrapolată, valoarea lui b este dată de :

$$b = \frac{k_t(C_{SA} - C_{SH})}{k_r} \quad (1.15)$$

Ecuația (1.15) arată devierea gradului de dizolvare al fazei anhidre de la curba de dizolvare caracteristică hidratului.

Gradul inițial de dizolvare $(dC/dt)_t = 0$, este derivată din ecuația (1.13) la :

$$\left(\frac{dC}{dt}\right)_{t=0} = 0 = k_t C_{SA} \quad (1.16)$$

care corespunde la gradul de dizolvare al fazei anhidre.

Comportarea la topire. Urmărite la microscop, cristalele de solvat la încălzire suferă o pseudomorfoză, pierd solventul de cristalizare și devin întunecoase și opace. Himuro (24) arată că solventul piridinic al cloramfenicolului la analiza calorimetrică diferențială prezintă 3 picuri : unul endoterm datorat desolvatării, unul foarte mic exoterm datorat cristalizării formeii amorfe și încă unul endoterm datorat topirii formeii anhidre (fig. 1.5).

O metodă clasică pentru deosebirea solvaților de formele polimorfe este urmărirea comportării la topire a cristalelor îmbibate în ulei de parafină, gel de silicon, când numai solvații generează bule de solvent.

Stabilitatea chimică și fizică a solvaților. Printre factorii care influențează stabilitatea chimică a solvaților se numără și lumina, temperatura, aerul atmosferic prin umiditatea și compoziția sa. Astfel, influența luminii și temperaturii asupra stabilității vitaminei B_{12} care poate exista sub forma de cristale convenționale (nespecificat dacă anhidre sau nu) și doi hidrați A și B care conțin 15% apă se poate urmări în tabelul 1.2. Din datele obținute se constată că forma A hidratată este chimic mai stabilă decât celelalte forme.

Tabelul 1.2

Stabilitatea solvaților vitaminei B_{12}

	Procente rămase după	
	3 ore expunere la lumina solară	o oră expunere la 85°C
Cristale convenționale	74,85	23,70
Forma A hidratată	98,75	72,70
Forma B hidratată	73,75	37,25

Brenner G. și colab. (4) au arătat că terț-butil acetatul de hidroclortizon se poate oxida în aer spontan de la 11 β — ol la 11 onă. Reacția de oxidare este accelerată de căldură, lumină UV și de radicali liberi. Pentru urmărirea acestei reacții, autorii au studiat 3 forme cristaline : forma A în care solventul de cristalizare este încorporat în proporție nestoichiometrică ; forma B în care solventul de cristalizare este încorporat în proporție stoichiometrică ; forma C care este o formă nesolvată.

În urma expunerii la aer s-a constatat că numai forma A se oxidează, în timp ce formele B și C sînt stabile.

În ceea ce privește stabilitatea fizică a suspensiilor cu solvați, suspensiile care conțin forme hidratate sînt mai stabile decît cele care conțin forme anhidre (22). Așa de exemplu o suspensie apoasă de monohidrat de triazinoidol este mai stabilă decît una care conține forma anhidră.

1.3.4. Aplicații farmaceutice ale solvaților

Dizolvare și biodisponibilitate. Cercetările experimentale, concordante cu cele teoretice, indică solubilitatea mai mare a formelor solvate decît a celor hidratate sau nesolvate. Astfel formele solvate ale fluorocortizonei cu n-pentanolul sau acetat de etil și ale succinilsulfatazazolului cu n-pentanol se dizolvă mai rapid decît formele nesolvate. În mod analog vitezele de absorbție ale prednisolonului și cortizonului sub formă de solvați ai t-butylacetatesterului sînt semnificativ mai mari comparativ cu SM nesolvate. Solubilitatea formelor hidratate este de fapt mai mică și decît a celor anhidre. Astfel, Shefter și Higuchi (39) au indicat solubilitatea mai mare a formelor anhidre comparativ cu a celor hidratate ale cafeinei, teofilinei, glutetimidei, succinilsulfatazazolului, iar Frokjoer și colab. (16) ale testosteronei. Aceasta determină o absorbție mai rapidă a formei hidratate și condiționează alegerea terapeutică a ei, creșterea concentrației solventului de solvare în mediu de dizolvare determină o scădere a solubilității substanței respective. Astfel, solubilitatea solvatului pentanolic al acetatului de fluorocortizonă scade prin adăugarea de pentanol în mediu de dizolvare.

Stocarea la o temperatură uniformă a solvaților și hidraților permite menținerea stabilității acestor preparate, în timp ce variația de temperatură este însoțită de dizolvarea și recristalizarea lor și de o deplasare lentă spre cristale mai mari.

În cadrul lucrării, în cap. 4.2 privitoare la descrierea și comportarea diferitelor forme polimorfe ale SM, vor fi făcute referiri mai ample privind aplicațiile farmaceutice ale solvaților și hidraților.

Bibliografie

1. ALBON N., DUNNING W. T. — *Acta crystallogr.*, 1962, 15, 474.
2. BERTHOUD, CODARCEA Al. — *Mineralogie*, Ed. Tehnică, vol. 1, 1965.
3. BORKA L. — *Acta Pharm. Suecica*, 1974, 11, 295—303, 413—416.
4. BRENNER G., ROBERTS F., HAINOWSKI A. — *Angew. Chem. Int.*, 1969, 8, 975.
5. BURGER A. — *Sci. Pharm.*, 1975, 43, 3 161—168.
6. BURGER A. — *Acta Pharm. Techn.* 1966, 10, 370.
7. BRACONE L., FERRARI H. — *Microchem. J.*, 1966, 10, 370.
8. CHAPMAN J. E., PAGE J. E., PARKER A. G., ROGERS, D., SHARPAND G. J., SUSAN E., STANFORTH E. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1968, 20, 6, 418.
9. CHION W. J. — *J. Pharm. Sci.*, 1969, 58, 489.
10. CHOPRA S. K., TAWASHI R. — *Pharm. Ind.*, 1969, 31, 489.
11. CARLESS J. E., SHEAK A., *J. Pharm. Pharmacol.* — 1976, 28, 17.
12. ENGELHADT W. V. — 3 International Congress of Surface Activity Cologne, 2, 202, 1961.

13. * * * Food and Drug Administration Federal Register — 42, 5, 1624, 1977.
14. FLORENCE E., SALOLE E. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1976, 28, 637.
15. FRLOKJOER S., ANDERSEN V. S. — *Archv. Pharm. Chem. Sci.*, 1974, 2, 50—59.
16. FRANK F. G. — *Discuss. Faraday Soc.*, 1949, 5, 48.
17. FÜHRER G., NICKEL E., THIEL F. — *Acta Pharm. Tech.*, 1975, 21, 149.
18. GILMAN J. J., JOHNSTON W. G. — *J. appl. Phy.*, 1958, 29, 747.
19. GRECU I. — *Chimie anorganică*, xerox, IMF Cluj-Napoca, 1980.
20. GRECU I., MONGIU D. — *Polimorfismul și activitatea medicamentelor*, Ed. Medicală București, 1975.
21. GRZYMEK J. — *Przemysl Chem.*, 1937, 21, 279.
22. HALEBLIAN J. — *J. Pharm. Sci.*, 1975, 64, 8, 1269—1287.
23. HALEBLIAN J., KODA R., BILES J. — *J. Pharm. Sci.*, 1971, 60, 1485.
24. HIMURO J., TSUDA J., SEKIGUCHI K., HOBIKOSHI J., KANKE M. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1971, 19, 1034.
25. HIRTZ J., BOUTHORS D., CERARDIN J., VASSORT P. — *Ann. Pharm. Fr.*, 1968, 26, 2456.
26. HOLDEN A., SINGER P. — *Crystals and Crystal Growing*, Doubledoy Gorden City, N. Y., 67—82, 1961.
27. HARTSHOME N. H., STUART A. — *Practical optical Crystallography*, N.Y. 1—46, 1964.
28. IVES M. B., PLEWES J. T. — *J. Chem. Phys.*, 1965, 42, 293.
29. HUTTENRAUCH R., KEINER J. — *Pharmazie* 1976, 31, 4, 490 și 1976, 31, 3, 330.
30. HUTTENRAUCH R., FRICKE S. — *Pharmazie*, 1978, 33, 376.
31. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M. — *Purr. Appl. Chem.*, 1965, 10, 133.
32. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., GASSER. P. — *J. Mikrochem.*, 1971, 16, 419.
33. KUHNERT-BRANDESTÄTTER M., HGRIMM — *Mikrochim. Acta.*, 1968, 26, 115.
34. MESLEY R. J. — *Chem. Ind.*, 1965, 1594.
35. NOGAMI H., NAGAI T., YOTSUYANAGI T. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1969, 17, 499.
36. PICCOLO J., TAWASHI R. — *J. Pharm. Sci.* 1971, 60, 59; 1970, 59, 56.
37. RUMPFE H. — *Chem. Ing. Tech.*, 1974, 46, 1.
38. SEKIGUCHI K., KANKE M. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1973, 21, 1592.
39. SHEFTER E., HIGUCHI T. — *J. Pharm. Sci.*, 1963, 52, 781.
40. SHAD H. Y., HIGUCHI T. — *Pharm. Sci.*, 1965, 54, 1303.
41. SHELL J. — *J. Pharm. Sci.*, 1971, 52, 100.
42. SCHONERT K. — *Chem. Ing. Tech.*, 1974, 46, 711.
43. SIXMITZ D. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1977, 29, 33, 82.
44. TAWASCHI R., PICCOLO J. — *Acta Pharm. Helv.*, 1970, 45, 653—677.
45. TAUSCH F. W., MICHAEL A. S. — *3 International Congress of Surface Activity*, Cologne, 2, 221, 1961.
46. TRIVEDI J., SHELL J., BILLES J. — *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.* 1959, 48, 583.
47. WEISS H. — *Pharmazie*, 1977, 32, 624.
48. WHETSTONE J. — *J. Chem. Sci.*, 1956, 484, 1957, 4284, 1957, 4289.
49. WELLS A. — *Phil. Mag.*, 1946, 37, 184.

2. Izomorfism și polimorfism: transformări polimorfe

2.1. Generalități

La începutul secolului trecut se credea că o substanță chimică nu poate exista decât într-o singură formă cristalină. Existența celor două forme de carbonat de calciu, *calcita* romboedrică și *aragonita*, ortorombică, semnalate pentru prima dată de către Klaproth încă din 1788, era explicată prin prezența unor cantități mici de carbonat de stronțiu prezent în unele aragonite.

În 1821 Mitscherlich (5) a observat că fosfatul de dihidrogen sodiu, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, cristalizează în două forme deosebite și că sulful cristalizat din propria sa topitură este monoclin, spre deosebire de sulful mineral sau cel cristalizat din soluție de CS_2 , care are o simetrie rombică. Tot el a arătat că sulfatii metalelor bivalente cu formula generală $\text{Me}^{\text{II}} \text{SO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, unde Me^{II} — Mg, Zn, Co, Mn, Ni, Cr, Ti, V, Fe cristalizează în același sistem cristalin și a introdus pentru prima dată în știință noțiunea de *izomorfism*, prin care înțelegem proprietatea substanțelor cu compoziție chimică diferită de a cristaliza în aceeași formă cristalină. Substanțele cu forme cristaline identice se numesc *substanțe izomorfe*. Ele se pot substitui unele pe altele în rețeaua cristalină și formează împreună *cristale mixte* în orice proporție, substanțele izomorfe sînt deci perfect miscibile în stare solidă, așa cum se întîlnește la perechea KCl—KBr.

Miscibilitatea totală este însă destul de rară, mai frecvent întîlnite fiind perechile de substanțe care formează cristale mixte doar în anumite proporții. Așa de exemplu, iodura de sodiu poate îngloba în cristalele sale pînă la 10% iodură de rubidiu, iar în rețeaua cristalină a iodurii de rubidiu poate exista maximum 20% iodură de sodiu.

Substanțe perfect analoage din punct de vedere chimic ca LiCl și KCl sau NaNO_3 și KNO_3 nu sînt izomorfe. În schimb NaNO_3 este izomorf cu calcita, iar KNO_3 cu aragonita varietăți de carbonat de calciu, CaCO_3 . De asemenea unele săruri foarte diferite din punct de vedere chimic, cum sînt KMnO_4 , BaSO_4 și KBF_4 sînt izomorfe, deoarece razele cationilor K^+ (1,33 Å) și Ba^{2+} (1,43 Å) sînt de mărimi apropiate, iar anionii MnO_4^- , BF_4^- și SO_4^{2-} au o structură similară, formată din patru atomi identici sau asemănători, puternic elec-

tronegativi, grupați în jurul unui atom central diferit, hibridizați d^3s sau sp^3 , cu configurație spațială tetraedrică. Izomorfismul apare deci numai atunci când formula moleculară a substanțelor este analoagă, celula elementară a rețelei identică în ceea ce privește aranjamentul spațial și foarte apropiată ca dimensiune.

În alte cazuri aceeași substanță, ca de exemplu carbonatul de calciu, poate exista sub două forme cristaline diferite. Aceeași situație se găsește la diamant și grafit, două varietăți ale carbonului, care diferă prin structura lor cristalină, adică prin modul de aranjare al atomilor în rețeaua respectivă.

Aceste observații au dus la definirea noțiunii de *polimorfism*, prin care se înțelege *proprietatea anumitor substanțe cu aceeași compoziție chimică de a prezenta mai multe forme cristaline deosebite unele de altele prin sistemele lor cristalografice*. În cazul elementelor această proprietate se numește *alotropie*.

Polimorfismul nu trebuie confundat cu *tautomerismul* sau *izomerismul dinamic*, deși acesta din urmă implică formarea de molecule diferite, care se comportă în multe cazuri ca modificări polimorfe, mai ales dacă echilibrul dintre cei doi izomeri se stabilește ușor.

Izomerii dinamici au puncte de topire diferite ca și modificările polimorfe, dar formează totdeauna topituri cu compoziție diferită, în timp ce modificările polimorfe prezintă deosebiri numai în stare cristalină și nu și în topitură sau în stare de vapori; deosebirile modificărilor polimorfe dispar deci din momentul distrugerii rețelei cristaline.

Fiecare formă cristalografică este stabilă în anumit interval de temperatură și când limitele acestui interval sînt depășite, la *temperatura de transformare* sau *de tranziție*, substanța trece în altă formă cristalină.

2.2. Transformări polimorfe enantiotrope și monotrope

Variațiile unei substanțe cristaline, stabile în anumite condiții fizico-chimice, se numesc *modificări* sau *forme polimorfe*, fiecare fiind caracterizată prin structura ei cristalină proprie. Din punct de vedere chimic, modificările polimorfe ale unei substanțe sînt identice; topite sau transformate în vapori dau aceeași substanță cu aceleași proprietăți fizico-chimice.

În stare cristalină însă, modificările unei substanțe polimorfe prezintă unele caracteristici fizice și chimice deosebite.

O modificare a unei substanțe polimorfe este stabilă numai în anumite limite de temperatură și presiune: la depășirea acestora substanța polimorfă trece în altă modificare stabilă în noile condiții de temperatură și presiune.

Transformările structurii rețelei unei anumite modificări cristaline, stabilă la o anumită temperatură, într-o altă modificare cristalină, stabilă la altă temperatură, se numește *transformare polimorfă*.

Transformarea polimorfă este un fenomen caracterizat printr-o schimbare, o regroupare de poziție a ionilor, atomilor sau moleculelor ce ocupă nodurile rețelei respective la temperatura de transformare polimorfă, când sub acțiunea temperaturii vibrația ionilor este suficient de intensă pentru a trece în altă stare corespunzătoare noului conținut de energie. La punctul de transformare

există un moment intermediar între cele două stări, când agitația termică și mișcarea pentru schimbul de poziție sînt atît de active, încît unele anomalii ale variației proprietăților fizice la temperatura de transformare.

Constantele fizice, dilatația termică, greutatea specifică, indicele de refracție etc., marchează o discontinuitate la temperatura de transformare, proprietate folosită la determinarea punctului de transformare.

Din punct de vedere termic, trecerea de la forma structurală stabilă la temperatură joasă, la forma structurală stabilă la temperatura înaltă este un fenomen endoterm, iar trecerea de la forma stabilă la temperatura înaltă la cea de temperatură joasă este un fenomen exoterm.

În cazul în care temperatura de transformare este mai joasă decît temperatura de topire a formei cristaline stabile la temperatura mai joasă, transformarea se produce în timpul încălzirii sau răcirii substanței în stare solidă, fenomenul fiind reversibil. Cînd temperatura de transformare este mai înaltă decît cea de topire a uneia dintre formele cristaline, cele două forme nu pot trece una în alta.

Transformările polimorfe pot fi *enantiotrope* sau *monotrope*. Primele reprezintă trecerile reversibile ale unui compus între două modifiții ale sale, fără a-și schimba starea de agregare, fiecare modifiție avînd un interval propriu de stabilitate. Transformările polimorfe monotrope sînt transformările ireversibile de la o formă instabilă, la una stabilă a substanței polimorfe în stare solidă; la orice temperatură o singură formă este stabilă, cealaltă fiind metastabilă.

Modifiția stabilă prezintă cel mai ridicat punct de topire, interpretat adesea ca un criteriu al celei mai ridicate purități, cea mai mare stabilitate chimică în timp și cea mai scăzută solubilitate. În cazul metilprednisolonei, forma cu cea mai mare stabilitate are și solubilitatea cea mai ridicată.

Modifiția polimorfă cea mai stabilă se notează în mod convențional cu I, α sau A, urmat de II, III, IV etc. sau β , γ , δ sau B.C.D., etc. pentru celelalte modifiții polimorfe, în ordinea descrescătoare a stabilității lor.

Diferențele conținutului de energie liberă al sistemului indică stabilitățile diferitelor forme polimorfe. Forma cristalină avînd unitățile moleculare, atomice sau ionice cel mai strîns aranjate, are conținutul de energie liberă cel mai scăzut și reprezintă modifiția polimorfă cea mai stabilă termodinamic și cea mai puțin solubilă.

Modifițiile polimorfe se comportă una față de cealaltă asemănător cu stările de agregare solid, lichid și gazos, care depind de presiune și temperatură. Dintre două forme polimorfe este stabilă, aceea care are entalpia liberă cea mai mică, respectiv energia liberă mai mică. Ca și măsură pentru energia liberă poate fi folosită presiunea de vaporii (3). După curba presiunii de vaporii se deosebesc două tipuri de transformări.

Astfel figura 2.1 prezintă curbele presiunii de vaporii ale modifițiilor I și II ale unei substanțe și curba topiturii (f). Curbele I și II se intersectează la punctul de transformare T, în care cele două forme sînt în echilibru. Sub acest punct, modifiția II este stabilă, deoarece posedă presiunea de vaporii mai joasă și peste punctul de transformare (tranziție), această modifiție

are presiunea de vapori mai înaltă și este din această cauză nestabilă. La punctul T de tranziție curbele celor două modificări intersectează curba presiunii de vapori a topiturii. Modificarea I care este stabilă peste punctul de tranziție, posedă p.t. cel mai înalt și modificarea I trebuie să se topească la o temperatură mai joasă, dacă nu suferă transformarea anterior. La punctul de

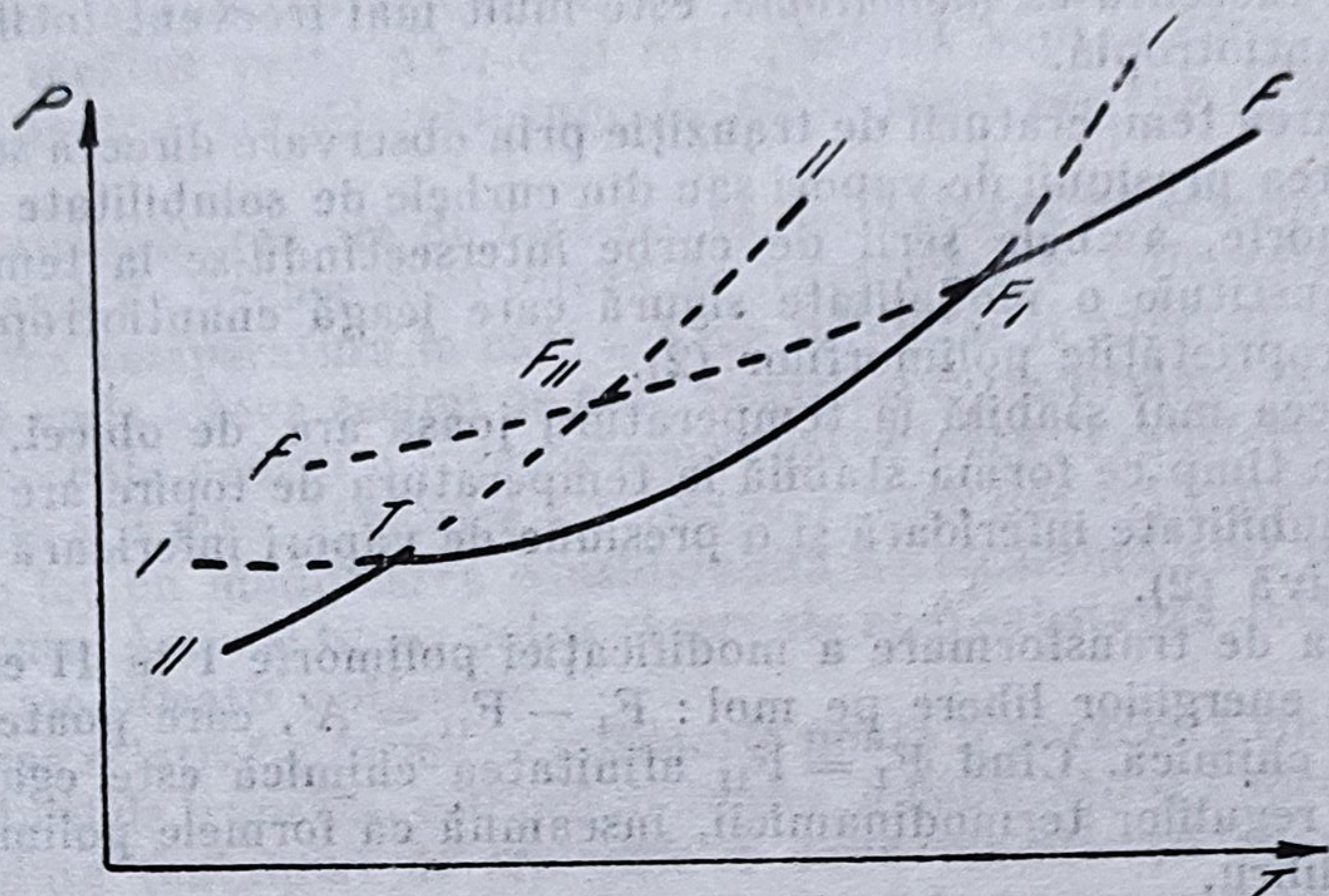


Fig. 2.1. Curba presiunii de vapori și a topiturii în cazul modificărilor polimorfe I și II enantiotrope ale unei substanțe.

tranziție T, cele două modificări sînt în echilibru una cu alta. Dacă temperatura crește, modificarea II trece în I și dacă temperatura sa scade sub punctul de tranziție, modificarea polimorfă I trece în II. Acest proces reversibil de transformare, se cunoaște, așa cum am arătat, sub numele de *enantiotropie*.

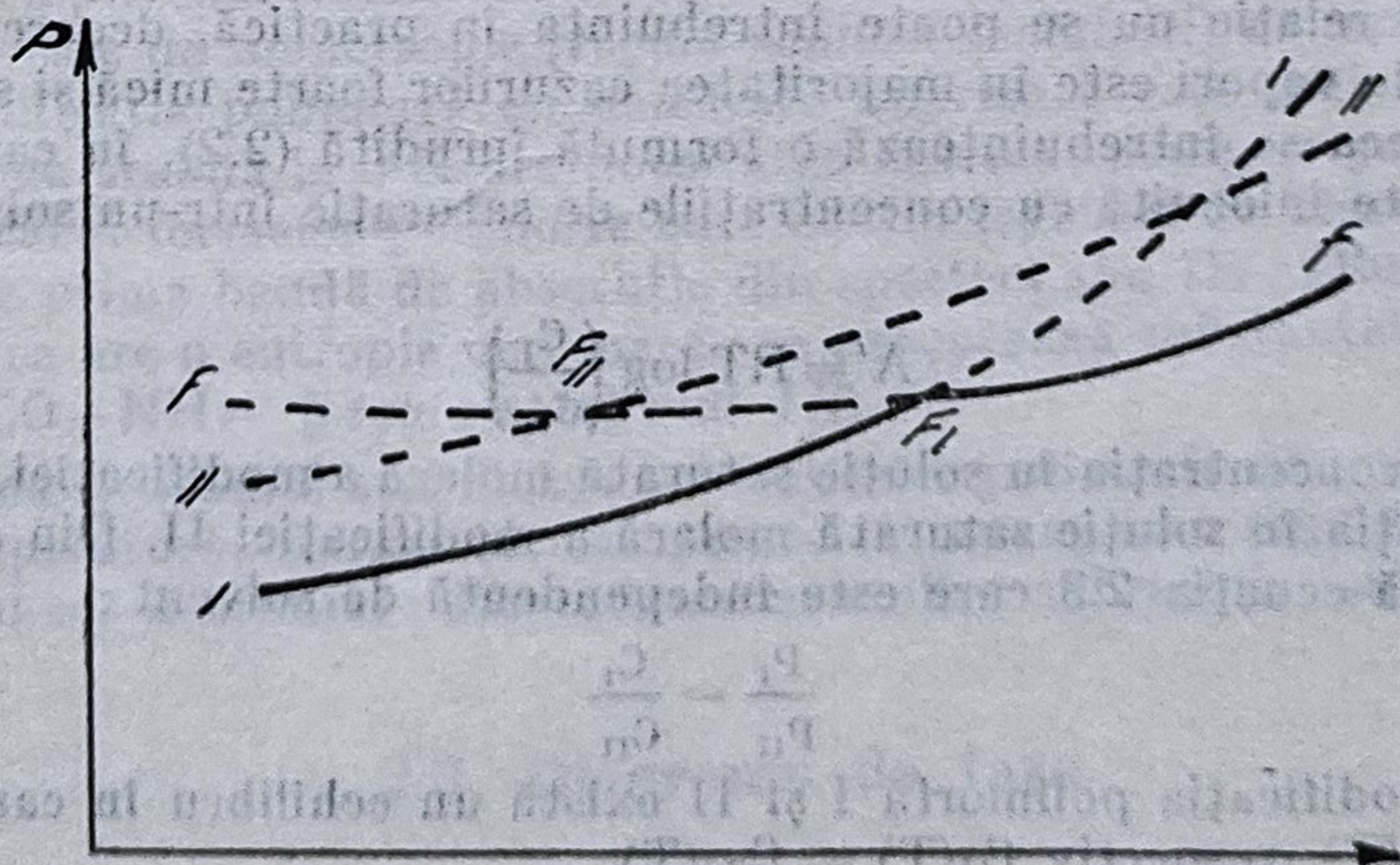


Fig. 2.2. Curba presiunii de vapori și a topiturii în cazul modificărilor polimorfe I și II monotrope ale unei substanțe.

În figura 2.2 este indicată cea de-a doua posibilitate pentru diagrama presiunii de vapori. În acest caz modificarea polimorfă II are o presiune de vapori superioară modificărilor I; în întregul domeniu de existență al fazelor cristaline,

polimorf I este stabil în raport cu II. Intersecția celor două curbe și deci punctul de tranziție este localizat deasupra punctelor de topire a celor două forme polimorfe și este ipotetic. Aceasta înseamnă că transformarea are loc într-o singură direcție. Forma polimorfă II este transformată în forma polimorfă I, dar procesul nu mai este reversibil. Relația între cele două modificări polimorfe, cunoscută ca *monotropie*, este mult mai frecvent întâlnită comparativ cu enantiotropia.

Localizarea temperaturii de tranziție prin observare directă sau indirectă, prin măsurarea presiunii de vapori sau din curbele de solubilitate a celor două forme polimorfe, ambele serii de curbe intersectându-se la temperatura de tranziție, constituie o modalitate sigură care leagă enantiotropia și monotropia de proprietățile polimorfilor (2).

Forma cea mai stabilă la temperatura joasă are, de obicei, o densitate mai mare, în timp ce forma stabilă la temperatura de topire are un p.t. mai ridicat, o solubilitate inferioară și o presiune de vapori inferioară la temperatura respectivă (2).

Tendința de transformare a modificării polimorfe I în II este indicată de diferența energiilor libere pe mol: $F_I - F_{II} = A'$, care poate fi definită ca afinitate chimică. Când $F_I = F_{II}$ afinitatea chimică este egală cu zero, iar conform regulilor termodinamicii, înseamnă că formele polimorfe I și II sînt în echilibru.

Dacă $A' > 0$ înseamnă că $F_I > F_{II}$. În acest caz forma polimorfă I se transformă în II, iar modificarea cu cea mai mică energie liberă este stabilă. În cazul în care $A' < 0$ înseamnă că modificarea II se transformă în I, care este stabilă. Pentru afinitatea chimică pe mol relația devine:

$$A' = RT \log \left(\frac{P_I}{P_{II}} \right) \quad (2.1)$$

unde P_I = presiunea de vapori a modificării I, iar P_{II} = presiunea de vapori a modificării II.

Această relație nu se poate întrebuița în practică, deoarece diferența presiunilor de vapori este în majoritatea cazurilor foarte mică și se determină greu. De aceea se întrebuițează o formulă înrudită (2.2), în care presiunea de vapori este înlocuită cu concentrațiile de saturație într-un solvent (relația lui Van't Hoff)

$$A' = RT \log \left(\frac{C_I}{C_{II}} \right) \quad (2.2)$$

în care C_I = concentrația în soluție saturată molară a modificării I, iar C_{II} = concentrația în soluție saturată molară a modificării II. Din ecuațiile 2.1 și 2.2 rezultă ecuația 2.3 care este independentă de solvent:

$$\frac{P_I}{P_{II}} = \frac{C_I}{C_{II}} \quad (2.3)$$

Între modificarea polimorfă I și II există un echilibru în cazul în care: $P_I(T) = P_{II}(T)$, respectiv $C_I(T) = C_{II}(T)$.

Aceasta înseamnă că la temperatura de transformare presiunile de vapori și solubilitatea ambelor modificări sînt egale. Forma polimorfă I este stabilă în cazurile în care $P_I < P_{II}$, respectiv $C_I < C_{II}$ iar forma polimorfă II este stabilă în cazurile în care $P_{II} < P_I$, respectiv $C_{II} < C_I$. Aceste considerații au stat la baza stabilirii relației între presiunea de vapori și solubilitatea modificării polimorfe, necesară înțelegerii comportării lor în soluție (3).

Principiul de clasificare enantiotropic-monotropie nu este absolut, deoarece pot avea loc asociații când se modifică presiunea externă, dar în cazul substanțelor organice, datele se referă, în general, la presiunea atmosferică.

Punctul de tranziție între cele două modificări poate fi comparat, în multe privințe, cu p.t. al substanței, dar există totuși o diferență esențială. Un cristal nu poate fi încălzit peste p.t., deși este posibilă supraîncălcarea topiturii. O substanță poate fi considerabil supraîncălzită peste sau sub punctul de tranziție.

Dacă transformarea are de fapt loc în vecinătatea punctului de tranziție este o problemă de nucleu și de viteză de transformare. Diferența în plus sau în minus între temperatura la care are loc tranziția și punctul real de tranziție variază de la câteva zecimi de grad pentru o transformare rapidă, până la valori necunoscute pentru o transformare foarte lentă. Transformările în care au loc modificări mici, simetrice a cristalelor, sînt deseori rapide, în timp ce cele care au loc cu modificarea considerabilă de structură sînt mai mult sau mai puțin lente. Ambele tipuri pot fi observate cu o substanță dată care posedă mai multe modificări polimorfe.

Stabilirea relativă a formelor polimorfe poate fi apreciată ținînd seama de regulile căldurii de tranziție, căldurii de topire, a densității și a spectrului în IR.

— Căldura (entalpia) de tranziție a două modificări enantiotrope ale unei substanțe are totdeauna o valoare pozitivă la temperaturi peste punctul de tranziție termodinamic și valori negative sub punctul de tranziție sau în cazul transformărilor monotrope. Cu alte cuvinte căldura de tranziție este pozitivă pentru tranzițiile enantiotrope și negative pentru tranzițiile monotrope (*regula căldurii (entalpiei) de tranziție*).

— În locul căldurii de tranziție se poate utiliza și diferența dintre căldurile de topire ale formelor polimorfe care se topesc la o temperatură mai ridicată și mai scăzută. În aceste cazuri două forme polimorfe sînt enantiotrope atunci când forma cu p.t. mai ridicat are o căldură de topire mai mică ; în caz contrar raportul lor este de monotropie [*regula căldurii (entalpiei) de topire*].

— Modificarea polimorfă cu densitate inferioară este mai puțin stabilă la 0°K ; forma stabilă la 0°K are densitatea cea mai mare, (*regula densității*).

— În cazul formelor polimorfe care conțin legături de hidrogen, modificarea la care prima bandă de absorbție din spectrul său IR apare la frecvențe mai înalte, ea are o entropie mai mare ; se exceptează substanțele care conțin grupări —CO—NH— (*regula spectrului IR*).

Utilizînd în studiul stabilității substanțelor polimorfe diagramele de fază energie-temperatură, Burger și Ramberger (1) au aplicat regulile termodinamice de mai sus la studiul polimorfismului multor substanțe medicamentoase.

2.3. Diagrama de faze

Sistemele în care intervin substanțe polimorfe pot prezenta diferite tipuri de diagrame de faze, frecvent utilizate în cunoașterea comportării lor. În figura 2.3 este prezentat un sistem în care intervin două forme polimorfe (2). În diagrama presiune-temperatură există o singură curbă lichid-vapori (p.f.), deoarece prin topire, ambii polimorfi au format faze lichide identice. Fiecare polimorf are propria sa curbă solid-vapori (sublimare sau presiune de vapori), (fig. 2.3) și propria sa curbă solid-topitură (p.t.). Diagrama completă conține

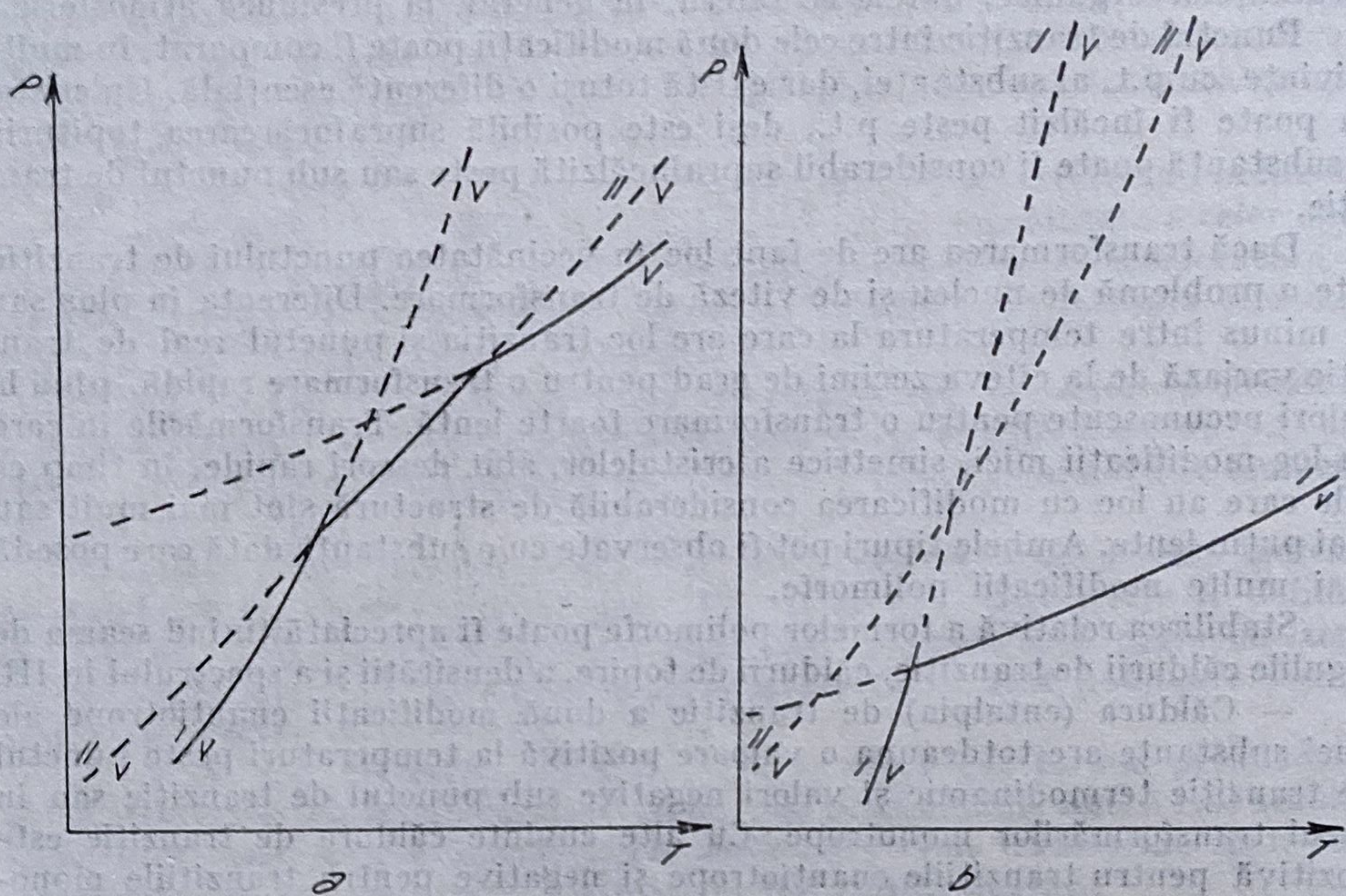


Fig. 2.3. Curbele de sublimare și punctele de fierbere în cazul unui sistem enantiotropic (a) și monotropic (b).

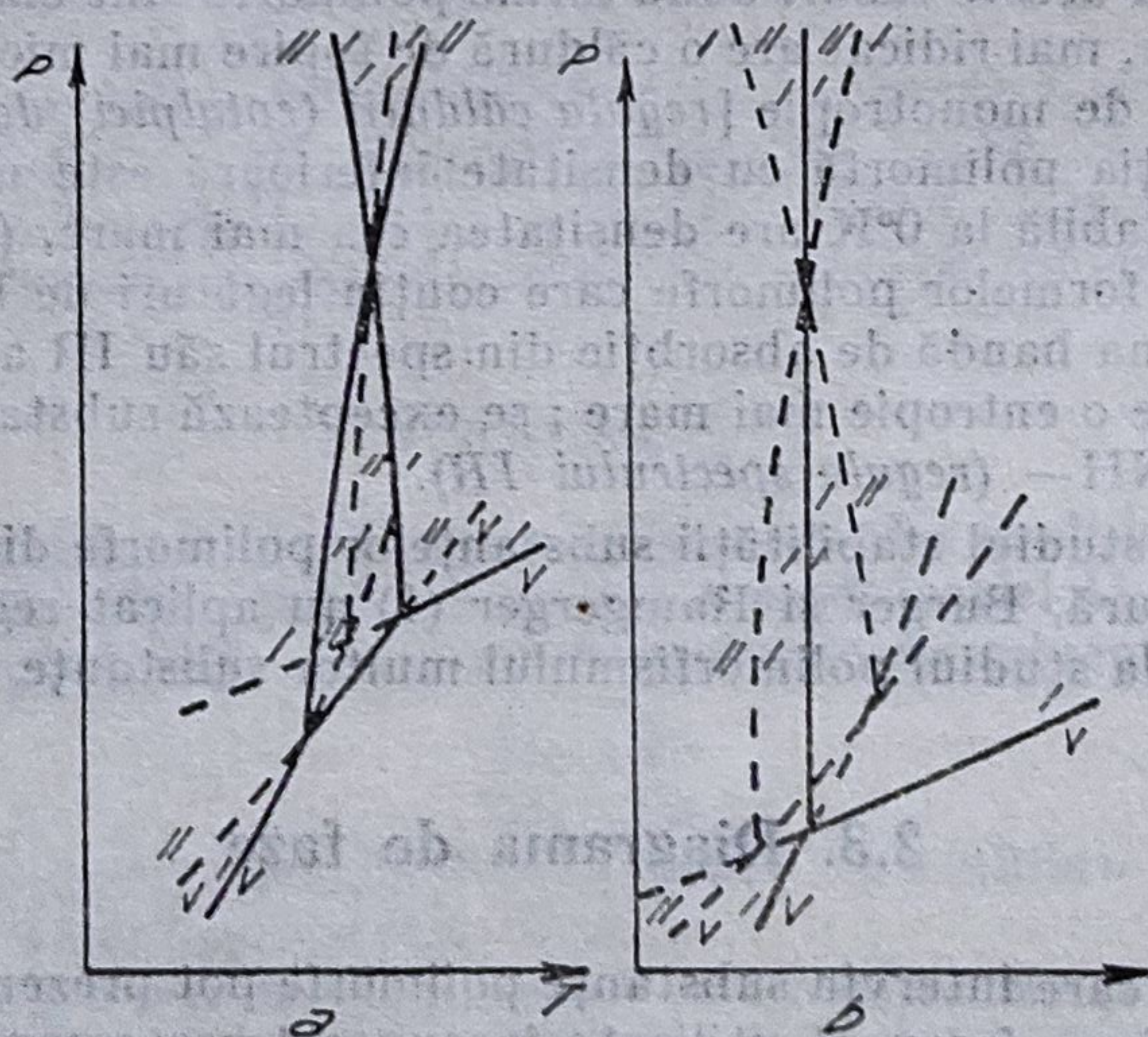


Fig. 2.4. Punctele de topire și curbele temperaturii de tranziție însumate curbilor din figura 2.5: a = enantiotropic; b = monotropic.

curbele topitură-vapori, solid-vapori și solid-topitură (fig. 2.4) care se pot intersecta în două moduri; astfel curba topitură-vapori poate intersecta cele două curbe solid-vapori deasupra sau sub intersecțiile lor. În unele cazuri cele

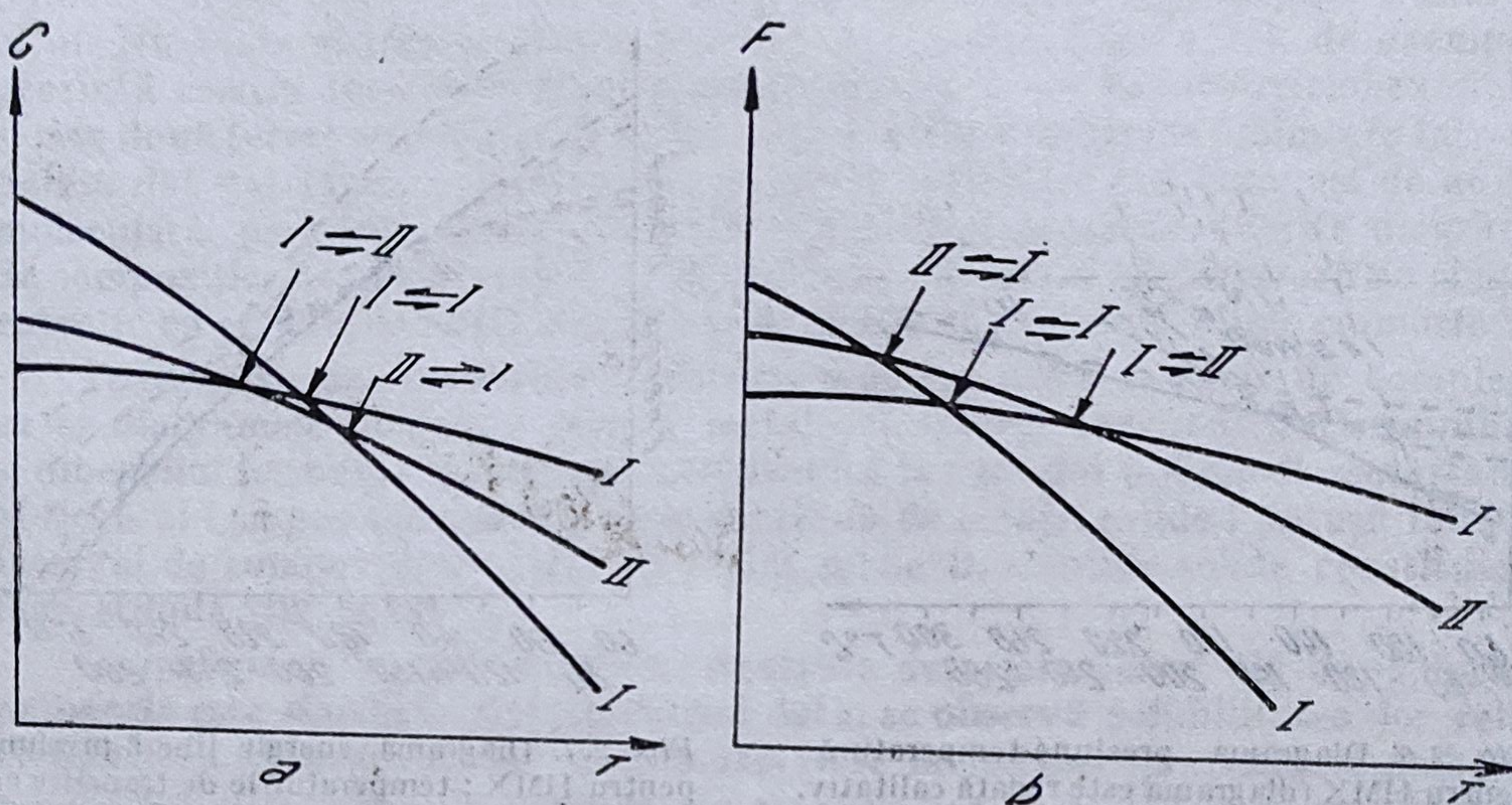


Fig. 2.5. Curbele energie liberă-temperatură: a = sistem enantiotropic; b = monotropic

trei curbe pot să intersecteze în același punct. În acest caz, p.t. ale formelor polimorfe și temperaturile de tranziție coincid la presiunea respectivă. În alte cazuri cele două p.t. și temperatura de tranziție pot coincide la presiuni mai înalte.

Diagramele energie liberă-temperatură prezintă în mod și mai clar diagramele de fază, deoarece faza avînd energia liberă cea mai joasă, la o temperatură dată, este totdeauna faza stabilă la acea temperatură. Diagramele se bazează pe relația termodinamică:

$$(dG/DT)_P = -S \quad (2.4)$$

Energia liberă G , reprezentată față de temperatura T la presiunea constantă P , dă o curbă pentru fiecare fază a cărei pantă la orice temperatură reprezintă entropia, S . Figura 2.5 reprezintă diagramele ipotetice de fază pentru sisteme enantiotrope și monotrope.

Diagramele pentru sisteme avînd 3 sau mai multe forme polimorfe pot fi reprezentate în același fel. În figurile 2.6 și 2.7 sînt reprezentate, după Haleblan, Mc Crone (2), diagramele $P-T$ și $G-T$, pentru ciclotetrametilen tetranitramina (HMX); ambele curbe, schematice și calitative, se bazează pe temperaturile de tranziție măsurate la presiunea atmosferică.

Sisteme binare care implică polimorfism. Polimorfii prezintă deseori sisteme binare, iar sistemele care conțin polimorfi sînt adeseori mai bine studiate ca o parte a unui amestec binar chiar dacă cel de al doilea component este un solvent.

Studiul polimorfismului în sisteme binare se face cu ajutorul microscopului, deoarece pe scară redusă, mulți polimorfi foarte nestabili sînt suficient de metastabili pentru a permite măsurarea p.t., a temperaturilor de tranziție și a concentrațiilor. Procedeele fizico-chimice standard sînt utilizate pentru

diagrame de compoziție în care echilibrul termodinamic este stabilit, dar studiul polimorfismului cere adeseori să se evite în mod voit echilibrul termodinamic sau cel puțin să se studieze viteza la care el se stabilește. În majoritatea

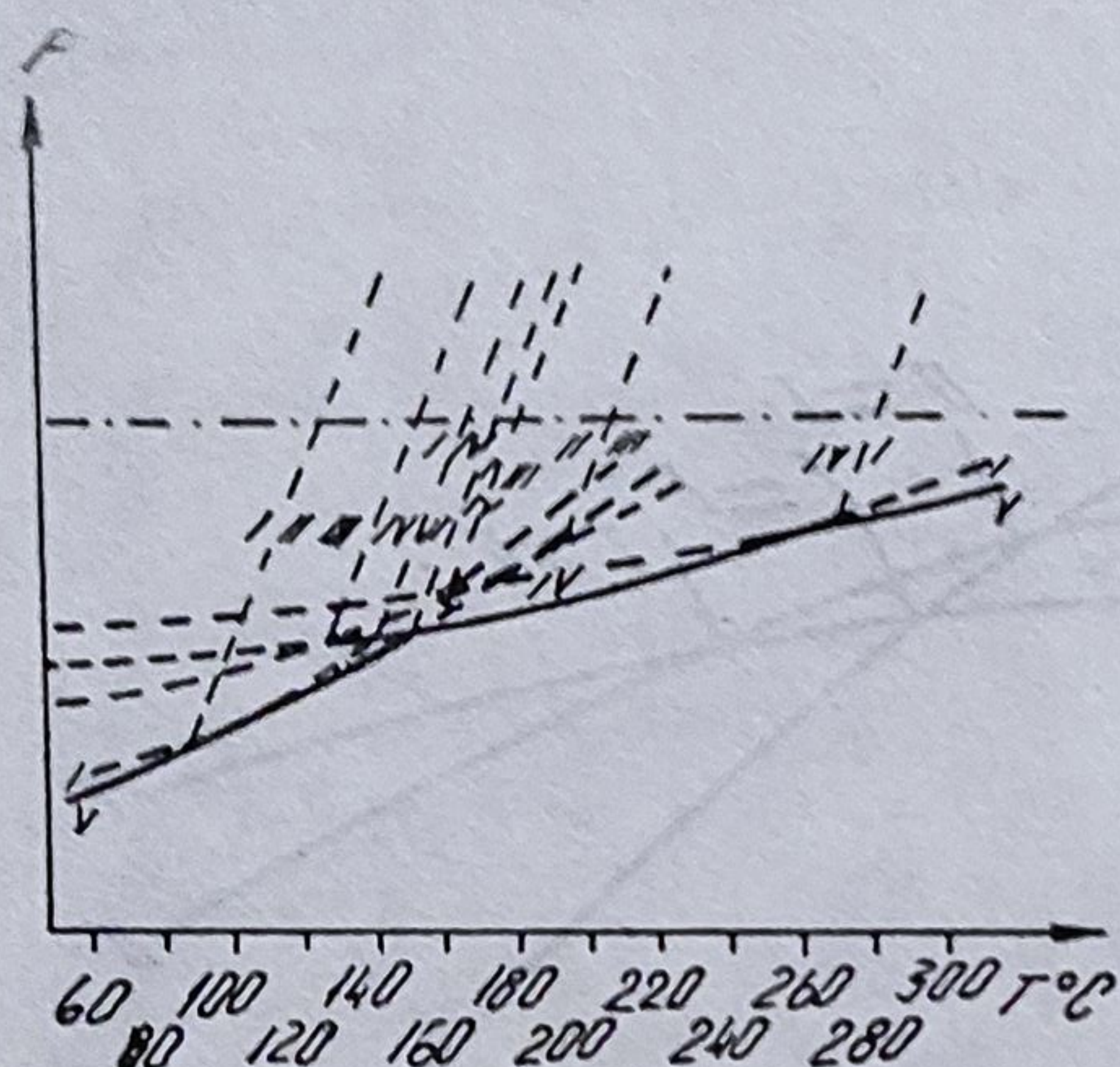


Fig. 2.6. Diagrama presiune-temperatură pentru HMX (diagrama este redată calitativ, cu excepția intersecțiilor cu linia de presiune de 1 atm, care are puncte măsurate).

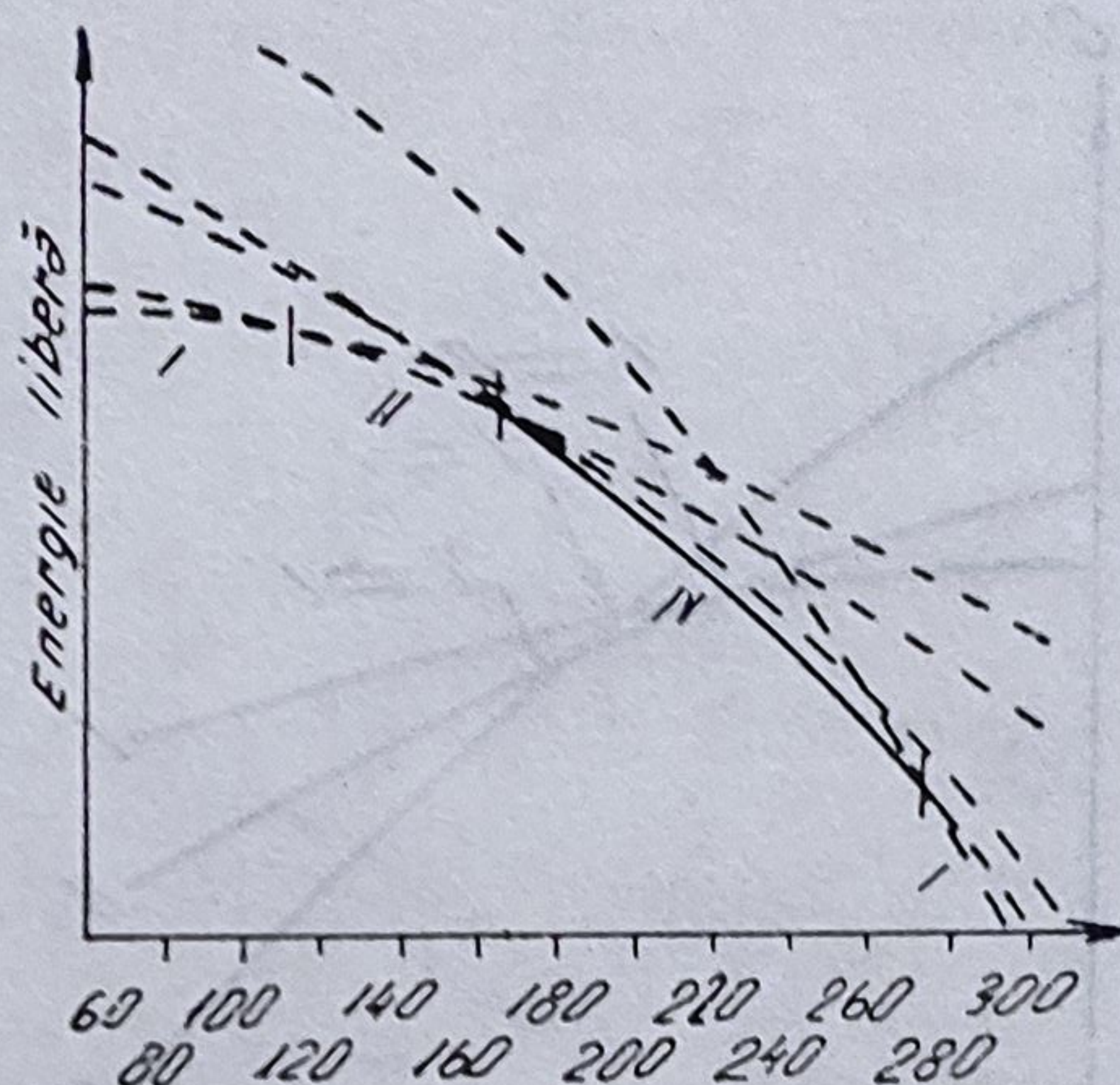


Fig. 2.7. Diagrama energie liberă-presiune pentru HMX; temperaturile de tranziție au puncte măsurate dar punctele reale nu sînt cunoscute.

sistemelor este posibilă determinarea cu ajutorul microscopului a unei diagrame de compoziție completă, nu numai între fazele stabile, dar și între toate perechile posibile de forme polimorfe stabile și metastabile.

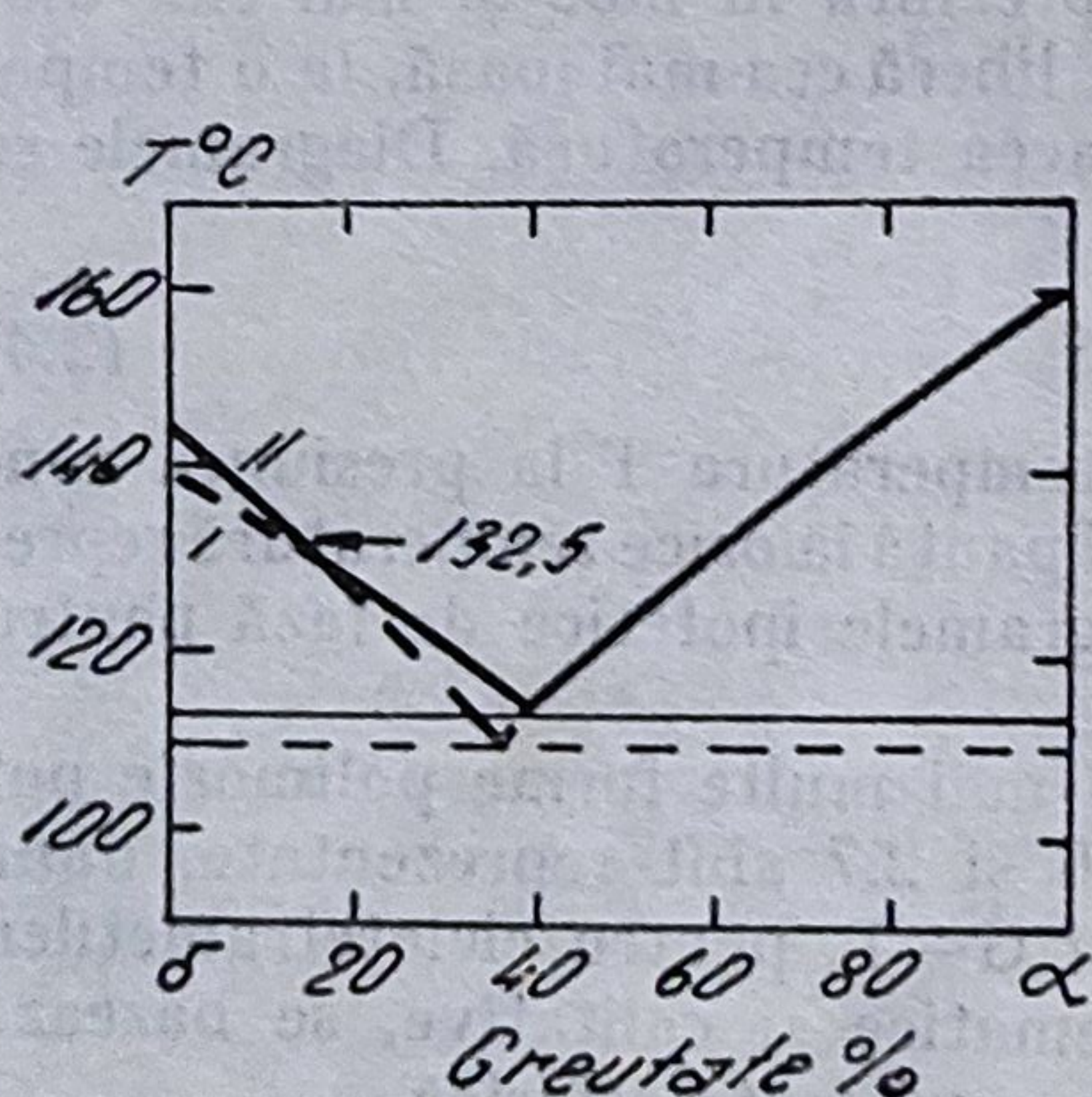


Fig. 2.8. Diagrama de compoziție a α și β hexaclorociclohexanului; relația între cei 2 polimorfi ai δ -izomerului și α -izomerului.

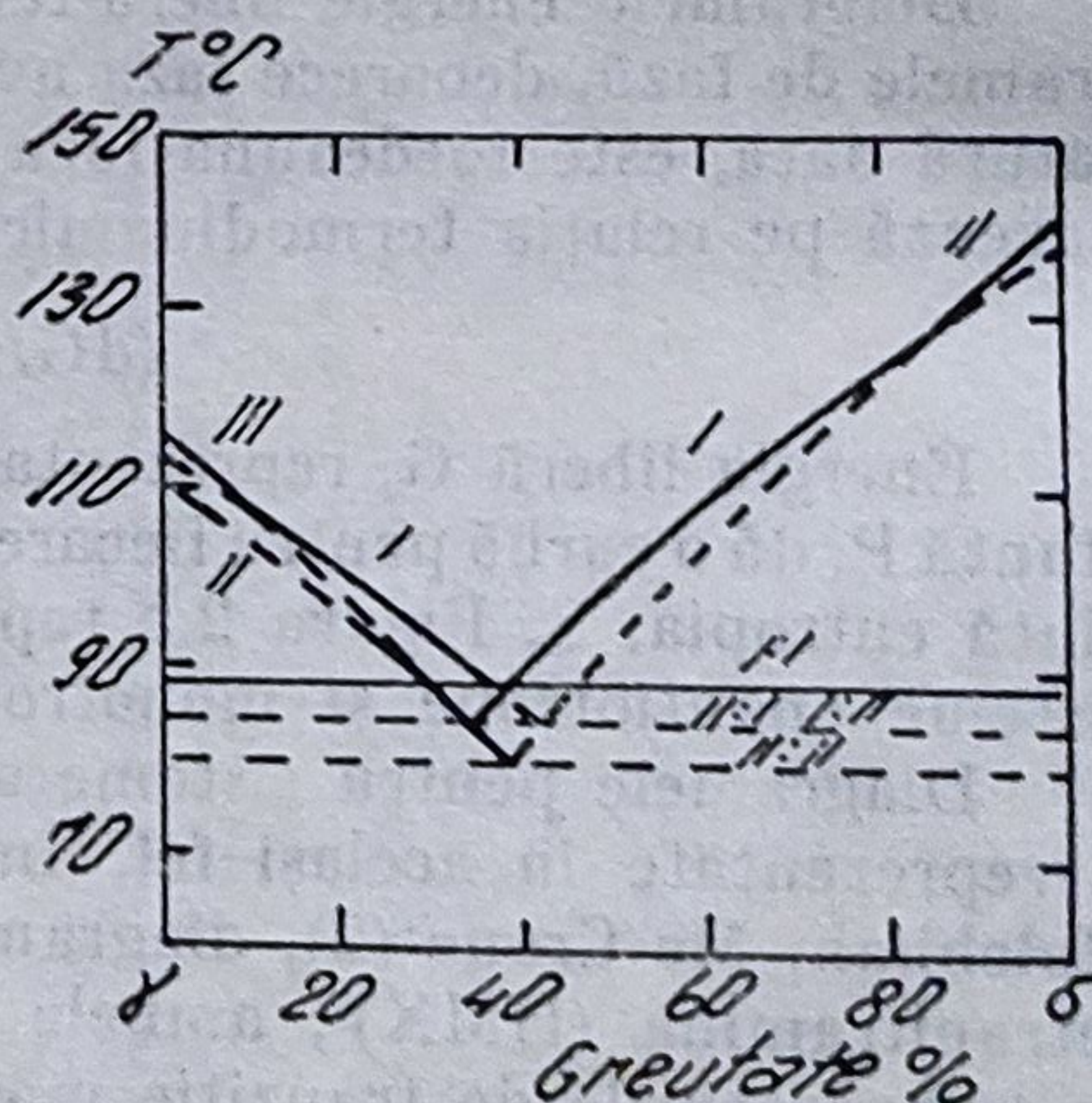


Fig. 2.9. Diagrama de compoziție pentru cei 3 polimorfi γ și cei 2 polimorfi δ și hexaclorociclohexanului.

În figura 2.8 este indicată diagrama de compoziție a doi izomeri ai hexaclorociclohexanului, izomerii α și δ (2). Izomerul δ are doi polimeri ușor de obținut și cele două p.t. ale polimorfilor se determină ușor în cazul compusului

pur. Temperatura de tranziție și cele două puncte (temperaturi) eutectice sînt ușor de determinat pe orice amestec de α și δ de la 5—30%. Sistemul reprezintă din această cauză o simplă diagramă eutectică a lui α , în care fiecare polimorf al lui δ și δ -izomeru, are doi polimorfi enantiotropi în raport unul cu altul. Nu toate sistemele binare sînt atît de simple. Figura 2.9, de exemplu, prezintă relația între cele trei forme polimorfe γ ale hexaclorciclohexanului și cele două forme polimorfe ale izomerului δ . Diferitele forme polimorfe într-un sistem dat pot forma soluții solide, izomorfe, eutectice sau compuși de adiție moleculară, perechile diferite de polimorfi putînd prezenta diferite diagrame de compoziție. Așa de exemplu, 1, 3, 5-trinitrobenzenul (I) formează un singur eutectic cu acidul picric (I), dar și o serie continuă de soluții solide izomorfe II.

Diagramele de compoziție în sisteme organice pot fi tot atît de complexe ca și diagramele obișnuite pentru metale și silicați anorganici. Benzanilina și dibenzilul formează o diagramă neobișnuită în care doi polimorfi metastabili ai fiecărui compus formează o serie continuă de soluții solide; totuși într-un interval de compoziție de circa 35—65% dibenzil, soluțiile solide constituiesc faza stabilă (fig. 2.10).

Transformări în fază de soluție. Pentru a determina care din două forme polimorfe este stabilă la o temperatură dată, se observă solubilitatea lor relativă într-un solvent. În acest scop se urmăresc la microscop cristalele ambelor forme, împreună cu o picătură de soluție saturată. Forma mai puțin solubilă va crește și forma solubilă se va dizolva; fenomenul este denumit *transformare de fază în soluție* și progresează cu atît mai rapid cu cît solubilitatea este mai mare și cu cît diferența de solubilitate între cele două forme polimorfe este mai mare. Temperatura la care solubilitățile celor două forme polimorfe sînt egale, la care viteza lor de transformare în ori ce direcție este zero, se numește *tem-*

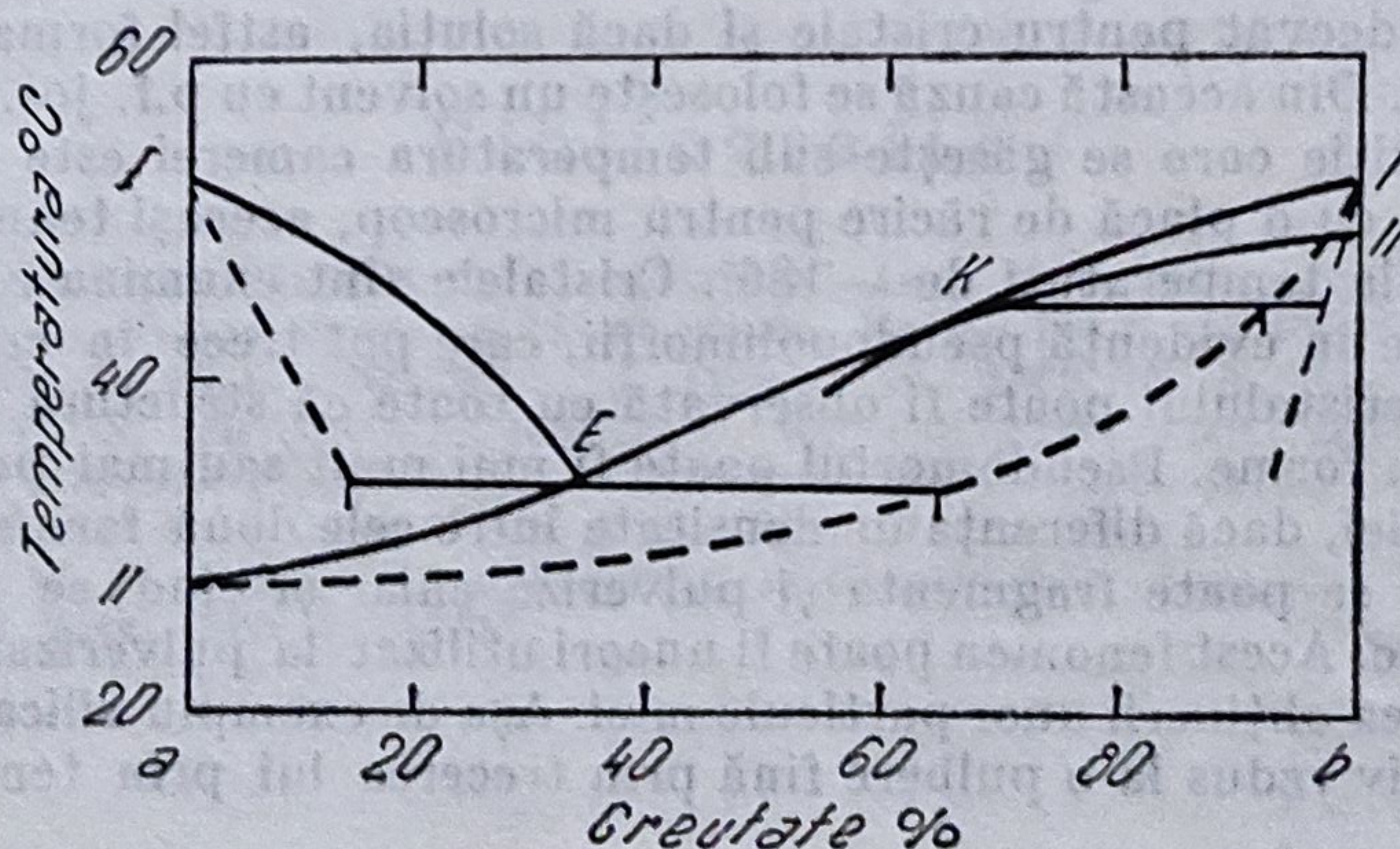


Fig. 2.10. Diagrama de compoziție între benzanilină (a) și dibenzil (b) arătînd stabilizarea unei rețele metastabile alături de o formație de soluție solidă în aliniamentul de la E la K.

peratura de tranziție. Peste temperatura de tranziție una din forme crește în dauna celeilalte; sub această temperatură fenomenul are loc în sens invers. Apropiindu-ne de temperatura de tranziție din ambele sensuri, temperatura

exactă poate fi determinată de obicei într-un interval de câteva zecimi de grad. Acest lucru poate fi adeseori realizat cu ajutorul microscopului cu placă de încălzire, dacă echilibrul se stabilește rapid (6).

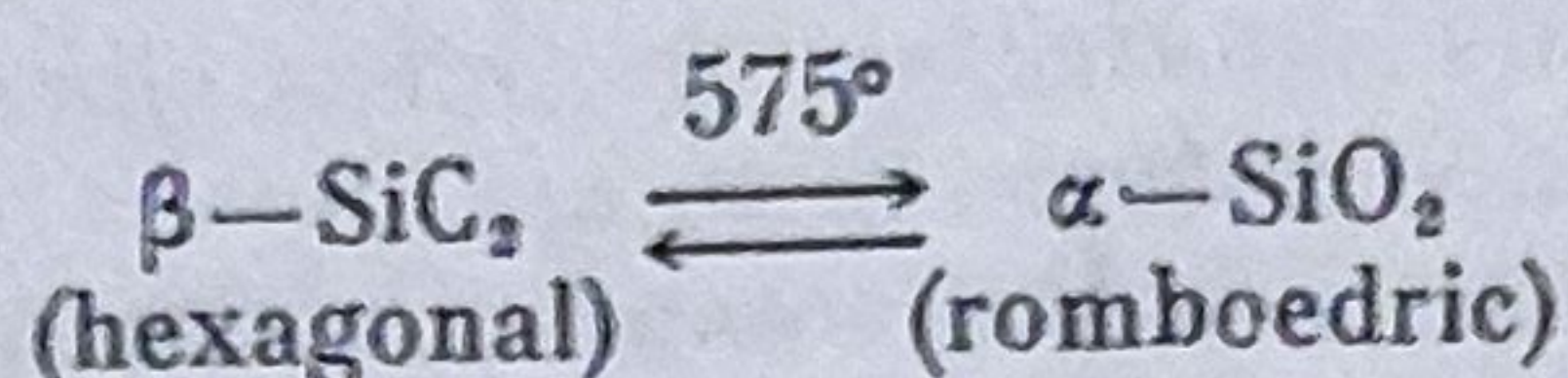
Transformări solid-solid. Uneori este posibil să se determine temperatura de tranziție observând numai faza solidă în cursul încălzirii și răcirii pe plăcuța microscopului. În acest caz este totuși necesar să se repete de mai multe ori determinarea, atât în timpul răcirii cât și al încălzirii, deoarece se produce fie supraîncălzire, fie suprarăcire în timpul tranziției de un grad sau chiar mai mult. Transformarea solid-solid a $\text{HMX(I)} \rightarrow \text{HMX(IV)}$ are loc totdeauna în intervalul $175-190^\circ$ prin încălzire și nu se inversează de obicei la răcire (temperatura de tranziție, ușor de măsurat, prin observarea transformării în soluție este $165,5^\circ$). Uneori supraîncălzirea sau suprarăcirea transformării solid-solid poate fi evitată prin menținerea unui preparat conținând ambii polimorfi în contact fizic unul cu altul, la o serie de temperaturi de ambele laturi ale temperaturii de tranziție și observând direcția de mișcare a interfeței între cele două forme. Acest lucru reușește cel mai bine în film fin cristalin preparat prin cristalizare din topitură. Filmul cristalin se poate nuclea și transforma lent, odată ce o suprafață dată a suferit o transformare solid-solid, respectiva regiune poate fi ușor transformată într-un sens sau în altul. Acest lucru pare să fie adevărat mai degrabă pentru transformări de deplasare decât de reorganizare (refacere), deoarece acestea din urmă sînt totdeauna destul de lente și temperaturile de tranziție pentru astfel de sisteme trebuie să fie măsurată, de obicei, prin transformare de fază în soluție.

Transformarea solid-solid poate fi convertită la o transformare de fază în soluție, mai rapidă, prin simplă atingere a unei picături mici de solvent cu p.f. jos la marginea preparatului. Capilaritatea va trage solventul în interstițiile între cristale și în special de-a lungul interfeței între cele două forme. Viteza de transformare poate fi crescută considerabil în acest mod dacă solventul este adecvat pentru cristale și dacă soluția, astfel formată, nu este prea vîscoasă. Din această cauză se folosește un solvent cu p.f. jos. O temperatură de tranziție care se găsește sub temperatura camerei este mai greu de măsurat deși, cu o placă de răcire pentru microscop, aceeași tehnică poate fi folosită pînă la temperaturi de -186° . Cristalele sînt examinate microscopic pentru a pune în evidență pseudopolimorfii, care pot trece în cristal. Forma exterioară a cristalului poate fi observată cu toate că structura internă este cea a unei noi forme. Pseudomorfii pot fi mai mult sau mai puțin rupt în cursul tranziției, dacă diferența de densitate între cele două forme este foarte mare; uneori se poate fragmenta și pulveriza chiar și cînd se manipulează cu precauțiune. Acest fenomen poate fi uneori utilizat la pulverizarea substanțelor în vederea obținerii unor particule mici. Așa de exemplu silicatul de calciu poate fi efectiv redus la o pulbere fină prin trecerea lui prin temperatura de tranziție.

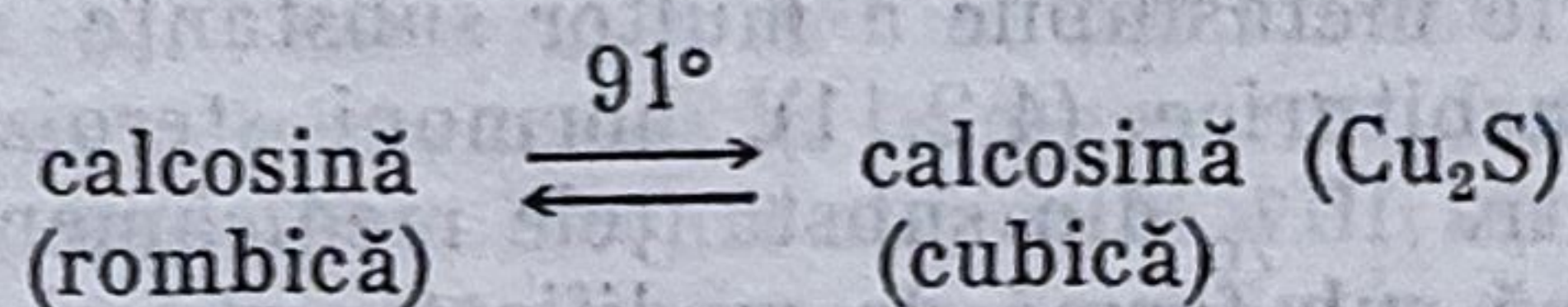
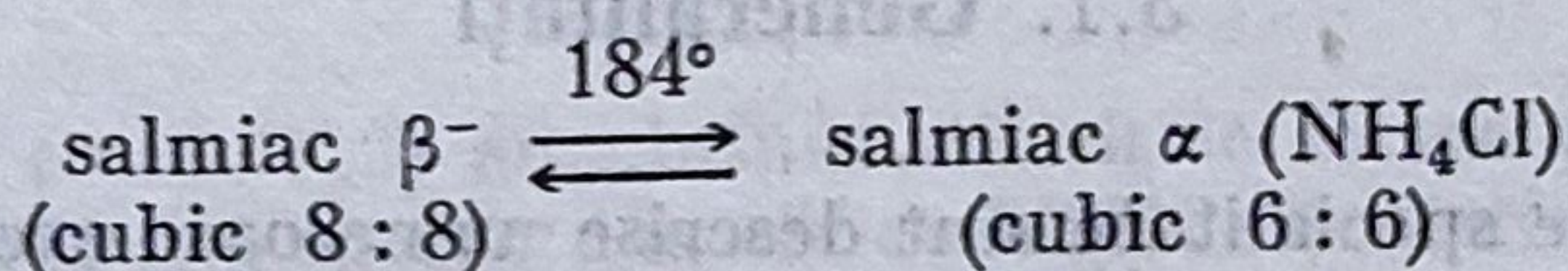
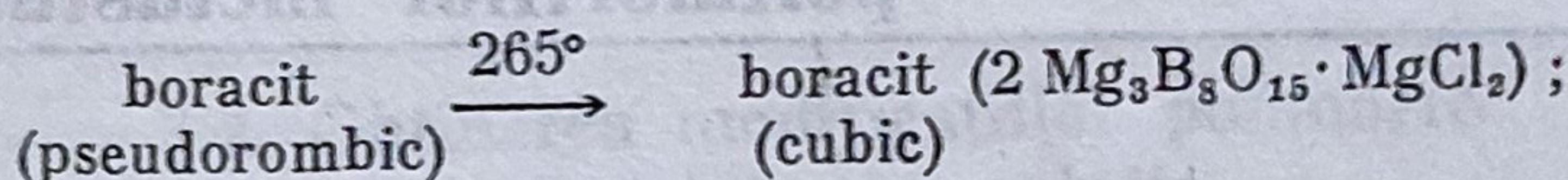
2.4. Transformări $\alpha - \beta$

Stările polimorfe se deosebesc între ele nu numai prin configurația rețelei cristaline, dar și prin configurația moleculară. Dacă două stări polimorfe prezintă mari deosebiri de configurație de rețea și identitate în ceea ce privește

configurația moleculară, transformarea este ușoară și cele două forme sînt înrudite ; de exemplu :



În cazul în care cele două stări polimorfe prezintă deosebiri foarte mici între modificatii, trec cu ușurință dintr-o formă în alta, prin încălzire la o anumită temperatură, fără distrugerea edificiului cristalin. Astfel de transformări sînt cunoscute sub denumirea de *transformări* $\alpha-\beta$. Modificația stabilă la temperaturi înalte se notează cu α și prezintă totdeauna o simetrie mai ridicată decît modificația β , stabilă la temperaturi mai joase. Exemple de transformări $\alpha-\beta$:



Deoarece dintr-o soluție cristalizează inițial nu forma polimorfă cea mai stabilă, ci forma ce poate fi obținută cu pierderea minimă de energie liberă, adică forma polimorfă metastabilă, acest fapt prezintă o importanță deosebită în studiul substanțelor medicamentoase polimorfe.

Bibliografie

1. BURGER A., RAMBERGER R. — *Mikrichim. Acta*, 1979, 259—271 ; 273—316, II.
- 1a. GRECU I. — *Noțiuni fundamentale de chimie*, Xeros, I.M.F. Cluj-Napoca, 1980.
2. HALEBLIAN J., Mc CRONE W. — *J. Pharm. Sci.*, 1969, 58, 8, 911—929.
3. HIGUCHI W. J., HIGUCHI J., SHELL J. W. — *J. Pharm. Sci.*, 1963, 52, 150.
4. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M. — *Informationsdienst ARV*, 1973, 19, 2/3, 73—88.
5. MITSCHERLICH E. — *Ann. Chim. Phys.*, 1822, 19, 150.
6. Mc CRONE W. C. — *Physics and Chemistry of Organic Solid State*, vol. II, Ed. Interscience, New York, 1965, 725—767.

3. Obținerea polimorfilor metastabili

3.1. Generalități

În literatura de specialitate sînt descrise numeroase exemple de obținere a unor forme polimorfe metastabile a multor substanțe medicamentoase ca : antibiotice (4.2.1), barbiturice (4.2.11), hormoni steroizi (4.2.8), sulfamide (4.2.2) etc. Aproximativ 10% din substanțele medicamentoase existente sînt utilizate în terapeutică sub formă de modificatii metastabile (14).

Obținerea unei substanțe medicamentoase într-o anumită formă polimorfă se poate realiza printr-o alegere corespunzătoare a condițiilor de cristalizare din soluții (solvent, temperatură, viteză de cristalizare, pH) sau din topituri, la diferite temperaturi, sublimare pe suprafețe la temperaturi și viteze diferite, sublimare în vid, adăugare intenționată a unor impurități, uscarea prin aerosolizare etc., așa cum se poate constata prin parcurgerea prezentului material.

În general obținerea polimorfilor metastabili poate fi realizată prin două metode generale (12). Prima se bazează pe *echilibrul termodinamic* și implică menținerea cristalelor unei modificatii în intervalul de stabilitate a temperaturii polimorfului dorit pînă cînd apare transformarea. Umezirea cristalelor cu un solvent capabil să determine o transformare a fazei soluției sau prezența unor germeni de cristalizare a polimorfului dorit, măresc viteza lui de separare prin cristalizare. Transformarea fazei soluției trebuie să aibă loc, în intervalul de stabilitate al polimorfului ce urmează a fi cristalizat, însă la o temperatură cît mai apropiată de temperatura de tranziție.

Așa de exemplu ciclotetrametilen-tetranitramina I, HMX (I) poate fi transformată în HMX (II) la temperaturi cuprinse între 160—165°, în timp ce HMX (II) se obține mai ușor din HMX (IV) la 120° și din HMX (I), la aproximativ 160° (II).

A doua metodă de preparare a polimorfilor metastabili se bazează pe *prevenirea echilibrului termodinamic* (12). În acest scop este necesar să se cunoască condițiile de cristalizare a formei metastabile înainte de apariția cristalelor formei stabile. Deoarece forma metastabilă are o solubilitate și volatilitate

superioară și un punct de topire mai scăzut, este necesară o suprarăcire pentru cristalizarea acesteia din vapori, topitură sau soluție. Prin urmare sistemul trebuie suprarăcit sub punctul de topire al formei metastabile avînd grijă să prevenim caracterizarea formei sau formelor mai stabile.

În general modificările polimorfe metastabile sînt izolate, utilizînd tehnici rapide de încălzire și răcire. Așa de ex. dintr-o soluție saturată a unei substanțe polimorfe într-un solvent organic miscibil cu apa, prin răcire rapidă, realizată prin turnare pe gheață, se poate izola o modificare polimorfă mai puțin stabilă. Topiturile capabile să sufere un grad înalt de suprarăcire (fenobarbitalul) asigură izolarea unui număr mare de modificări polimorfe.

Însămînțarea soluțiilor sau topiturilor cu o anumită formă polimorfă a aceleiași substanțe sau a unei substanțe izomorfe, constituie un alt procedeu de separare a modificărilor polimorfe instabile. În același scop este utilizată și creșterea izomorfă ulterioară a preparatelor de contact.

3.2. Obținerea modificărilor polimorfe metastabile din soluție

Haleblian și colab. (12) au obținut diferitele forme polimorfe ale HMX dintr-o soluție acetonică saturată la 63° cu HMX (I). Astfel prin răcirea spontană pînă la temperatura camerei a 200 ml din această soluție fierbinte, cristalizează HMX (I) pur. Prin răcirea la temperatura camerei și ușoară agitare a 50 ml din aceeași soluție fierbinte, se obține HMX (II), în timp ce polimorful HMX (III) se obține răcind 30 ml din aceeași soluție cu agitare într-o baie cu gheață, iar HMX (IV), la răcirea, sub agitare a 5 ml soluție într-un tub test introdus într-o baie cu gheață uscată sau lăsînd să curgă 5 ml din soluția fierbinte pe bucăți de gheață. Filtrarea cristalelor trebuie făcută foarte repede pentru a evita transformarea fazei soluției la HMX (I), stabil pînă la 115°,5 (12)

În cazul în care se folosesc alți solvenți, viteza de răcire a soluției trebuie modificată în funcție de solubilitatea HMX. Viteza de răcire trebuie crescută în cazul cînd HMX este mai solubil decît în acetonă și micșorată dacă solubilitatea sa este mai mică.

Viteza de transformare a unui polimorf metastabil în unul mai stabil este cu atît mai lentă, într-un solvent dat, cu cît solubilitatea sa în solventul respectiv este mai redusă, din care cauză modificările metastabile, odată cristalizate, pot fi izolate din soluție și uscate înainte ca ele să treacă, printr-o transformare de fază a soluției, într-o formă mai stabilă.

În sistemele în care forma metastabilă este extrem de instabilă, separarea ei se face numai prin suprarăciri extreme, folosind cantități foarte mici de soluție, de ordinul picăturilor, cu lichide cu puncte de fierbere ridicate, astfel încît soluția saturată, la o temperatură înaltă, prin răcire la temperatura camerei, să devină suprasaturată. Așa de exemplu o soluție saturată de RDX (ciclotrimetilentrinitramină), HND (hexanitrodifenilamină) sau nitrat de amoniu, într-o picătură de timol pe o lamă de sticlă la 150—200°, la răcire rapidă pe o suprafață rece, apar cristalele formei polimorfe nestabile corespunzătoare.

În capitolul 4.2 sînt descrise obținerea polimorfilor metastabili a numeroase substanțe medicamentoase.

3.3. Obținerea modifațiilor polimorfe metastabile din topitură

Modificațiile metastabile pot fi obținute și din topituri în mod analog cu cel indicat în soluție, utilizând diferite modalități de lucru inclusiv tehnica propusă de Köfler (22), adoptată și îmbunătățită de diferiți autori, care constă în încălzirea pe o lamă de microscop a câtorva mg din substanța de cercetat și urmărirea procesului de solidificare. Așa de exemplu bis (beta-nitroxietil) nitramina sau DINA prezintă patru modifații polimorfe cristaline notate cu I, II, III și IV, cu p.t. : DINA (I), 52°; (II) 52°; (III), 38° și (IV) 30°. DINA (I) are un punct de topire cu aproximativ 0,5° mai sus decât DINA (II). Prin răcirea topiturii sub 30°, se obține DINA (IV), de la 30—35° DINA (III) iar între 40—45°, DINA (IV), sau chiar DINA (I) sau un amestec de I și II. Germenii de cristalizare ai DINA (III) se formează în mod spontan iar cei ai formei IV în câteva minute (12).

Unele substanțe ca acetanilida și trinitrotoluenul TNT, prezintă o modifație polimorfă instabilă, de scurtă durată, când topitura este puternic supra-răcită. Astfel din topiturile respective, lăsate să se răcească, fără a fi perturbate, cristalizează în câteva minute acetanilida, iar după câteva ore TNT. Forma instabilă a TNT și acetanilidei se transformă foarte rapid, în câteva sutimi de secundă, respectiv într-o secundă, în forma stabilă. Din această cauză fenomenul este greu de observat chiar la suprarăcirea unui număr de picături cu diametru de 1—2 mm. Deși modifațiile polimorfe ale bis (beta-nitroxietil) nitraminei (DINA) sînt mai stabile decât cele ale TNT și acetanilidei, totuși nu este posibilă obținerea pe scară macroscopică a TNT (II), acetanilidei (II), DINA (III sau IV), picratul de amoniu (II) etc.

Forma sub- α a palmitatului de cloramfenicol amorf, metastabil, a fost obținută prin răcire rapidă din topitură. Prin cristalizare din topitură se obțin unele modifații polimorfe ale derivaților barbiturici (23, 24, 25), acidului flufenamic (4.2.13.2), hormoni steroizi, sulfamide etc.

În multe cazuri se utilizează, cu rezultate bune preparate de filme cristaline, obținute din topitură, după diferite tehnici de congelare și încălzire (cap. 4).

În cristalizarea din topitură, capacitatea de suprarăcire joacă un rol important. Cu substanțe care pot fi puternic suprarăcite se întîmplă adeseori că la cristalizarea spontană apar simultan două sau mai multe modifații.

O condiție esențială pentru detectarea cît mai multor modifații posibile este ca topitura să fie capabilă să sufere un grad înalt de suprarăcire. Astfel, de exemplu, topitura de fenobarbital, din care s-au găsit pînă acum 11 modifații, devine sticloasă la răcire la temperatura camerei. Numai reîncălzirea la cca 100°C determină formarea nucleilor mai multor modifații. Suprarăcirea neadecvată este desigur o cauză frecventă a faptului că multe substanțe sînt cunoscute numai ca monotrope.

Acidul picric cu modifația I stabilă, cu p.t. 121° și modifația II, nestabilă, cu p.t. 75°, reprezintă un alt exemplu interesant de polimorfism. Obținerea polimorfului II, nestabil, se face greu prin însămînțări în condiții speciale cu trinitrobenzenul (I), cu care este izomorf (12).

În general obținerea formei stabile la temperatura ordinară este greu de realizat dacă temperatura de tranziție scade cu 10—20° față de temperatura ordinară.

De obicei o formă polimorfă oarecare poate fi cristalizată adesea chiar la o temperatură inferioară stabilității sale, dar foarte rar sau aproape deloc peste această temperatură. Această comportare se datorește, se pare, faptului că un sistem suprarăcit nu dispune de o mobilitate a rețelei necesară transformării lui, din care cauză un polimorf instabil, sub temperatura de tranziție poate fi stabil o dată ce s-a format.

3.4. Obținerea modificațiilor metastabile din vapori

Cristalele mici, individuale ale formelor metastabile, obținute prin sublimare, prezintă o stabilitate care permite determinarea punctelor lor de topire. Această proprietate este folosită la prepararea modificațiilor polimorfe metastabile. În acest scop se utilizează un bloc de sublimare Köfler și o temperatură la care compusul sublimază ușor. Formarea și mărirea cristalelor obținute prin sublimare este determinată de temperatura dispozitivului de condensare. O diferență foarte mică de temperatură între sursă și suprafața de condensare duce la obținerea forme stabile la temperatura respectivă. Răcirea exterioară a capacului de condensare al aparatului cu ajutorul unor solvenți adecvați, cu puncte de fierbere scăzute, duce la condensarea modificațiilor polimorfe mai instabile; temperaturi mai scăzute duc la condensarea formelor celor mai instabile.

În cazul derivaților barbiturici, modificațiile metastabile se formează la distanțe mai mari a suprafeței de sublimare și la un interval de timp scurt de sublimare; în timp ce modificațiile polimorfe mai stabile, se separă la distanțe mai mici a suprafeței de sublimare (21, 22).

3.5. Uscarea prin aerosolizare

În cadrul cristalizării spontane a substanțelor polimorfe prin îndepărtarea rapidă a solventului sînt parcurse stări energetice asemănătoare cu cele care se întîlnesc la răcirea bruscă a unei topituri. Plecînd de la această ipoteză, Junginger (28) a utilizat procedeul de uscare prin aerosolizare la obținerea unor forme polimorfe metastabile și stabile ale sulfanilamidei și sulfatiazolului din soluții metanol-apă. În general uscarea prin aerosolizare poate fi utilizată la obținerea modificațiilor polimorfe metastabile numai în cazul în care ele se formează și prin răcire bruscă a topiturilor respective. În cazul modificațiilor polimorfe metastabile cu p.t. inferioare modificațiilor stabile în condiții normale, procedeul de uscare prin aerosolizare poate fi folosit la obținerea lor, numai în cazul acelor modificații metastabile care iau naștere și prin răcirea bruscă a topitunii substanței respective, de ex. cloramfenicolul.

Un avantaj al procedeului de uscare prin aerosolizare îl constituie obținerea concomitentă a substanțelor medicamentoase în formă micronizată. Producții de aerosolizare au deci o viteză de solubilitate superioară, comparativ cu compușii inițiali, stabili, care reprezintă produsul comercial. Cercetările efectuate de autor (28) în legătură cu stabilitatea produsilor de aero-

solizare, după o perioadă de depozitare de 3 luni, în condiții normale nu au evidențiat nici o transformare vizibilă a modifațiilor metastabile în cele stabile. Prin pulverizarea produșilor de aerosolizare într-o moară coloidală, atît în cazul sulfanilamidei cît și a sulfatiazolului, s-a ajuns la stabilirea unui echilibru de modificare tribomecanic. În cazul sulfanilamidei, acest echilibru este format din modifația II în proporție de 95% și modifația I, în proporție de 5%. În cazul sulfatiazolului transformarea produsului de aerosolizare în cel utilizat în comerț este de 65%.

Ținînd seama de posibilitatea stabilirii unor astfel de echilibre în cadrul modifațiilor polimorfe enantiotrope ale aceleiași substanțe, una stabilă la presiune înaltă și alta la temperatură înaltă, procesele de prelucrare tehnico-farmaceutică (măcinare, comprimare), a acestor substanțe impune o cunoaștere corespunzătoare a acestora de către farmacist, în vederea obținerii unor modifații sau unui amestec ale acestora care să nu se deosebească prin activitatea lor fiziologică. În acest sens pentru o activitate fiziologică reproductibilă este de recomandat utilizarea modifațiilor polimorfe pure. Modifațiile polimorfe metastabile sînt de preferat celor stabile în cazul în care ele au o stabilitate destul de însemnată față de solicitări mecanice și în cursul unei depozitări mai îndelungate.

3.6. Determinarea punctului de topire al polimorfilor metastabili și a temperaturii de tranziție

Gradul de stabilitate al unui polimorf metastabil variază în limite foarte largi. Astfel la extremitatea cu cea mai ridicată stabilitate a formei metastabile se situează diamantul, iar la extremitatea cu cea mai redusă stabilitate TNT, care trece, așa cum am arătat, în cîteva zecimi de secundă în modifația stabilă.

Exceptînd diamantul, termodinamic nestabil, la temperaturi și presiuni obișnuite, mulți polimorfi metastabili, substanțe minerale, aragonite, anastusul, brockitul, substanțe medicamentoase — atofanul, progesterona, oestrona, sulfatiazolul, marfanilul, veronalul etc. — sau chiar unele metale uzuale — Zn, Sn, Cu, Ag, Cd — sînt folosite zilnic sub această formă.

Uneori gradul de metastabilitate poate fi modificat, așa de exemplu cristalele mari ale unei forme metastabile sînt de obicei mult mai puțin stabile, comparativ cu microcristalele. Cristalele mari de HMX (IV), cu dimensiuni egale sau mai mari de 1 mm, se transformă în cîteva ore în forma polimorfă I, stabilă, în timp ce microcristalele cu lungimi sub 50 μm și 10 μm grosime, preparate încă din 1942, au rămas nemodificate pînă astăzi. Șocurile fizice, în special măcinarea, fărîmîțarea pot fi folosite pentru transformarea formelor metastabile în forme stabile.

Cunoașterea p.t. al formelor polimorfe metastabile prezintă o importanță deosebită în studiul polimorfismului atît în ceea ce privește caracterizarea unui sistem anumit, dar și în cunoașterea stabilității sale, modifația polimorfă cu cel mai ridicat p.t. fiind cea mai stabilă. De altfel diferența p.t. constituie o măsură a stabilității relative a sistemului.

În cazul în care doi polimorfi au p.t. care diferă cu cel mult un grad de temperatură, ei se obțin ușor prin cristalizare și cu aceeași stabilitate. Dacă diferența p.t. a doi polimorfi este de 25—50°, polimorful cu p.t. jos este foarte greu de cristalizat și odată cristalizat se transformă ușor în polimorful cu p.t. mai ridicat, mai stabil. Cu cât punctele de topire a doi polimorfi sînt mai apropiate cu atît mai ușor se obține forma instabilă, iar punctul său de topire se poate obține cu ușurință înainte de a apare transformarea solid-solid. Folosind probe foarte mici de substanță, se reduce mult posibilitățile unei transformări solid-solid. Luînd precauții speciale se poate determina p.t. chiar al cristalelor mici, individuale, ale formelor polimorfe foarte instabile, obținute prin sublimare pe o suprafață rece de condensare. Determinarea p.t. se face după majoritatea farmacopeelor, inclusiv FR IX, prin încălzirea pe baie a eșantioanelor respective în tuburi capilare, cu o viteză de $1^{\circ} \text{ min.}^{-1}$ sau în unele cazuri (DAB) cu ajutorul microscopului cu placă încălzită. Utilizarea aparatului Mettler permite determinarea automată a p.t., se măsoară, cu ajutorul unei celule fotoelectrice, transparența rezultată din schimbarea fazei solide în cea lichidă la încălzirea cu o viteză programată de $0,2\text{—}10^{\circ} \text{ min.}^{-1}$ a substanței respective; p.t. este înregistrat în mod automat. Înregistrarea grafică a modificării transparenței în funcție

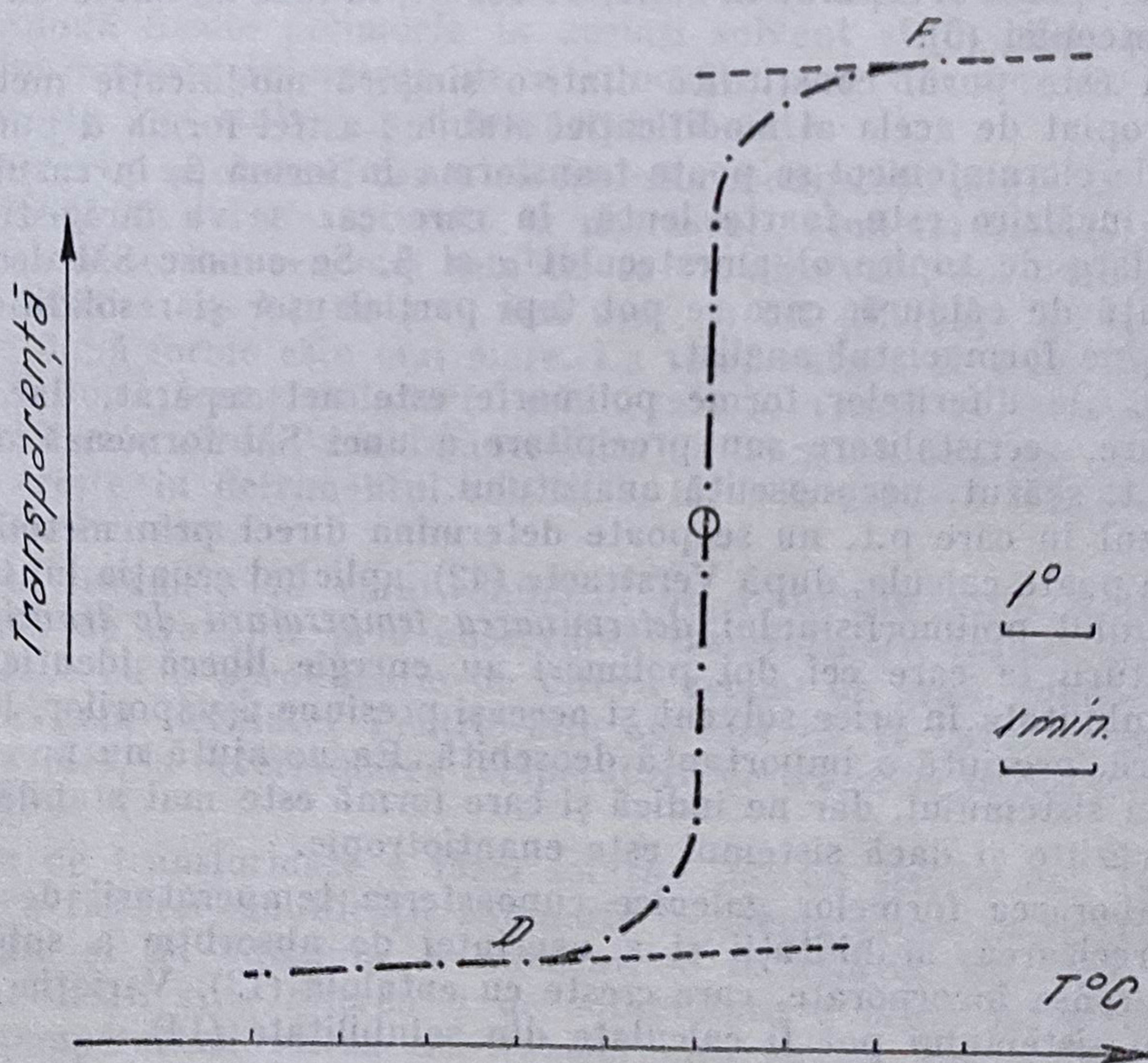


Fig. 3.1. Curba de topire în funcție de transparență: D = temperatura de început a topirii; F = temperatura finală de topire.

de temperatură indică temperatura și domeniul topirii substanței (curba de topire) figura 3.1, ea permite cunoașterea cineticii și decelării uneori a prezenței unei topiri parțiale la o temperatură inferioară compusului principal (10).

În funcție de comportarea substanțelor în timpul topirii, influența vitezei de încălzire și a temperaturii de pornire, Vergnon și Drevon (41) clasifică SM în trei grupe. Grupa I-a cuprinde SM care prezintă un interval de topire restrâns și un p.t. independent de viteza de încălzire care poate constitui un excelent parametru de identificare.

Grupa a II-a include SM care se topesc într-un interval (domeniu) larg și p.t. este influențat de regimul de încălzire și nu de temperatura de plecare, intervalul de topire și temperaturile care începe și se termină topirea substanței, sînt caracteristicile acestor substanțe.

Grupa a III-a cuprinde SM dintre care topirea este însoțită de o modificare ireversibilă, p.t. este influențat de viteza de încălzire și temperatura de pornire.

În cazul SM compuse din mai multe forme polimorfe la determinarea p.t. prin metoda tubului capilar se pot observa următoarele cazuri:

- un domeniu larg de topire în cazul în care p.t. al formelor polimorfe componente sînt apropiate unele de altele ($\leq 10^{\circ}\text{C}$), așa de exemplu amestecurile cristalelor — și α și β ale palmitatului de cloramfenicol care încep a se topi la $88-89^{\circ}\text{C}$, la creșterea în topitură a concentrației cristalelor β , topirea are loc la 94° , domeniu larg de topire înregistrat prin metoda tubului capilar, poate fi separat în astfel de cazuri, în faze distincte cu ajutorul termomicroscopiei (5).

- SM este pură, constituită dintr-o singură modificare metastabilă, cu p.t. apropiat de acela al modificății stabile; astfel forma α pură a palmitatului de cloramfenicol se poate transforma în forma β , în cazul în care viteza de încălzire este foarte lentă, în care caz se va înregistra numai intervalul larg de topire al amestecului α și β . Se cunosc SM deosebit de sensibile față de căldură, care se pot topi parțial ușor și resolidifica, deru-tînd astfel pe farmacistul analist.

- p.t. ale diferitelor forme polimorfe este net separat, dar o formă de purificare, recristalizare sau precipitare a unei SM formează o modificare cu p.t. scăzut, necunoscută analistului.

În cazul în care p.t. nu se poate determina direct prin metodele obișnuite, el se poate calcula, după Verstraete (42), aplicînd ecuația lui Chatelier.

În studiul polimorfismului *determinarea temperaturii de tranziție* adică a temperaturii la care cei doi polimeri au energie liberă identică și deci aceeași solubilitate în orice solvent și aceeași presiune a vaporilor, la aceeași temperatură, prezintă o importanță deosebită. Ea ne ajută nu numai la caracterizarea sistemului, dar ne indică și care formă este mai stabilă la temperaturi scăzute și dacă sistemul este enantiotropic.

În elaborarea formelor galenice cunoașterea temperaturii de tranziție permite precizarea stabilității și a ușurinței de absorbție a substanțelor medicamentoase încorporate, care crește cu entalpia (13). Variația entropiei și entalpiei sistemului pot fi calculate din solubilitate (14).

O tranziție polimorfă poate avea loc într-un interval de timp scurt sau mai îndelungat sau poate fi incompletă, în funcție de tipul cristalului, de defectele de rețea, condițiile de păstrare etc. Transformarea treptată a formei metastabile a unei substanțe medicamentoase într-o formă stabilă poate fi însoțită de o variație a eficacității ei terapeutice, a modului de condiționare sau păstrare. În unele cazuri este posibil ca o formă polimorfă termodinamic metastabilă a unei substanțe medicamentoase să fie practic

stabilă din punct de vedere al cineticii tranziției, datorită vitezei extrem de lente a modificării structurii cristaline sau a unei perioade de inducție foarte lungi. În astfel de cazuri raportul dintre viteza de absorbție și biodisponibilitatea polimorfului metastabil este crescut comparativ cu polimorful stabil termodinamic. Practic este dificil să se stabilească cu anticipație dacă tranzițiile dintre modificările cristaline polimorfe pot avea loc în timpul sau după procesul de fabricație. Din această cauză cunoașterea temperaturii de tranziție și a căldurii de tranziție a naturii acesteia, enantiotropă sau reversibilă ori monotropă sau ireversibilă, capătă o importanță cu totul deosebită atât în ceea ce privește controlul de fabricație cât și a tehnicii de obținere a formelor farmaceutice cu astfel de substanțe.

Temperatura de tranziție și căldura de tranziție se pot determina prin diferite metode ca cea a solubilității (a echilibrului solubilității), măsurarea vitezei de deplasare, metode termice, calorimetrie diferențială (DSC), măsurarea conductivității, a presiunii de vapori, dilatometrie sau prin metode speciale (37).

Observarea transformării fazelor unei soluții, notînd temperatura la care ambele forme polimorfe au aceeași solubilitate, este folosită frecvent la determinarea temperaturii de tranziție. Astfel determinarea solubilității relative a două forme polimorfe în același solvent și în aceleași condiții, constituie o modalitate ușoară de a cunoaște care din formele polimorfe respective este mai stabilă la o temperatură dată.

În acest scop se observă cristalele ambelor modificări polimorfe împreună într-o picătură de soluție saturată la microscop, cînd forma cea mai puțin solubilă va crește, iar cea mai solubilă se va dizolva. Această *transformare de fază* a soluției are loc cu atât mai ușor cu cît diferența de solubilitate dintre cele două forme este mai mare. La temperatura de tranziție solubilitatea celor două forme polimorfe este egală și viteza de transformare în orice direcție este zero. Peste temperatura de tranziție una din modificările polimorfe crește în detrimentul celeilalte, iar sub această temperatură are loc fenomenul invers.

Pentru sistemele în care echilibrul se stabilește ușor, determinarea temperaturii de tranziție prin observarea transformării fazelor unei soluții se poate face cu o aproximație de cîteva zecimi de grad, folosind un microscop cu fază fierbinte. Pentru alte sisteme ca în cazul formelor polimorfe ale HMX, la determinarea temperaturii de tranziție se folosesc aparate speciale (12).

Viteza de transformare a fazei soluției într-un sistem dat depinde de solubilitatea fiecărei modificări polimorfe la temperatura respectivă, viteza de dizolvare și de difuziune a moleculelor în soluție. Ea crește cu creșterea solubilității și a diferenței de solubilitate a celor doi polimorfi. La scăderea temperaturii viteza de transformare devine mai mică deoarece solubilitatea ambelor forme polimorfe se micșorează și se reduce astfel concentrația lor în soluție; vîscozitatea soluției crește în schimb, micșorînd astfel viteza de difuziune a moleculelor din soluție și implicit viteza de transformare a fazei soluției. Agitarea suspensiei, utilizarea unor cristale fin divizate sau prezența unor germeni de cristalizare a formei stabile duc la creșterea vitezei de difuziune și de transformare.

Metoda solubilității nu se poate aplica la determinarea temperaturii de tranziție a polimorfilor metastabili cu o stabilitate mică, care se transformă în soluție în polimorfi mai stabili, într-un interval de timp mai scurt decât cel necesar efectuării determinării.

Ținând seama de ecuația lui Noyes-Whitney (33), Kanke, Sekiguchi și colab. (32, 37) au instituit o nouă metodă de determinare a temperaturii și căldurii de tranziție, aplicabilă și polimorfilor puțin stabili, bazată pe măsurarea, în mod automat, a vitezei inițiale de dizolvare a formelor polimorfe studiate. Ei au aplicat metoda propusă la determinarea temperaturii și a căldurii de tranziție la forma polimorfă β , nestabilă și α , stabilă a sulfatiazolului (ST) și a formei hidratate și a celor anhidre ale fenobarbitalului (37).

Valorile obținute au fost de 102,7° respectiv 1,60 kcal/mol, în cazul sulfatiazolului și de 36,4° și 1,87 kcal/mol în cazul formei hidratate și anhidre ale fenobarbitalului, valori concordante cu cele obținute prin metode convenționale de determinare a solubilității.

După autorii citați (32, 37), atât procesul de dizolvare a formei metastabile cât și cel de cristalizare al formei stabile sînt controlate de difuziune, iar metoda ar putea fi aplicată și la evaluarea temperaturii de tranziție a polimorfilor monotropi.

Metodele termice nu permit determinarea exactă a temperaturii de tranziție, deoarece tranziția este însoțită totdeauna de o histereză moleculară.

Determinarea temperaturii de tranziție prin *metoda presiunii vaporilor* nu este practică, deoarece necesită un timp prea îndelungat, de cel puțin câteva zile, pentru a se putea realiza un echilibru real al presiunii vaporilor la fiecare temperatură la care se face determinarea.

Temperatura de tranziție poate fi determinată uneori și prin *observarea numai a fazei solide*, în timpul încălzirii și răcirii sub microscop, repetînd de cîteva ori determinarea atât în timpul încălzirii cât și al răcirii, deoarece tranziția supraîncălzește și micșorează răcirea de obicei cu cel puțin un grad.

Așa de exemplu, transformarea solid-solid a HMX (I în HMX (IV)) apare totdeauna la încălzire între 175—190° și nu este reversibilă prin răcire. Temperatura de tranziție determinată prin observarea transformării fazei soluției este de 165,5°.

Supraîncălzirea și suprarăcirea care apar la transformarea solid-solid poate fi uneori evitată dacă se menține preparatul cu ambii polimorfi în contact unul cu celălalt la o serie de temperaturi situate de ambele părți ale temperaturii de tranziție și se observă direcția de mișcare a interferenței între cele două forme. În acest scop se recomandă a se folosi o peliculă cristalină subțire, preparată prin cristalizare din topitură. În acest mod se poate determina temperatura de tranziție a iodurii de mercur (II), care are loc la 128° (12).

Procedeele microscopice permit determinarea temperaturii de tranziție în intervale largi cuprinse între -186° și aproximativ 2400°.

În cazul sistemelor monotropice temperatura de tranziție este situată deasupra punctului de topire al ambilor polimorfi, din care cauză nu poate fi localizată direct, cu toate că după Schenk (34) se poate calcula cu ajutorul relației

$$T_t = (F_1 K_2 - F_2 K_1) / (K_1 - K_2) \quad (3.1)$$

unde: F_1 și F_2 reprezintă punctele de topire ale celor două modifi cații polimorfe, iar K_1 și K_2 scăderea molară a punctelor lor de congelare.

Temperatura de tranziție într-un sistem monotropic mai poate fi localizată prin determinarea curbelor de solubilitate sau a curbelor presiunii de vapori în intervale situate imediat sub punctul de topire și extrapolarea curbelor cu intersecția lor sau aplicînd chiar metoda lui Kanke și col. (32, 37).

3.7. Determinarea solubilității și a vitezei de dizolvare

Mecanismul de acțiune al preparatelor farmaceutice destinate administrării orale, preparate care reprezintă cea mai mare parte a medicamentelor folosite în terapeutică, este extrem de complex și depinde de mai mulți factori dintre care proprietățile fizico-chimice ale substanței active și forma farmaceutică utilizată, sînt cei mai importanți. De altfel studiul relațiilor existente între proprietățile fizice ale unei substanțe medicamentoase și forma ei de administrare, pe de o parte și între instalarea și intensitatea acțiunii farmacologice pe de altă parte, obiect de studiu al *biofarmaciei*, reprezintă unul din domeniile actuale ale științelor farmaceutice, care permite atît lărgirea domeniului cunoașterii mecanismelor de acțiune ale medicamentelor dar și a posibilităților de dirijare a acestuia.

Înglobată într-o formă farmaceutică substanța medicamentoasă activă trebuie eliberată, cedată, pentru a putea fi absorbită. Trecerea ei în soluție, ca urmare a eliberării sau cedării ei din forma galenică respectivă în care a fost înglobată la preparare, operație denumită în literatura anglo-saxonă *release*, prezintă o importanță deosebită pentru absorbția în organism. Viteza de dizolvare *in vitro* influențează în mare măsură viteza de resorbție (21, 6, 7); măsura timpului de dizolvare și de cedare a substanței active din anumite preparate farmaceutice constituie norme de calitate pentru astfel de produse la care absorbția prezintă un interes major (31).

De altfel eficacitatea terapeutică a unui preparat poate fi influențată prin dirijarea absorbției pe baza solubilității și a cedării substanțelor active înglobate în forme farmaceutice, deoarece se admite ca valabilă ecuația:

Cantitatea de substanță cedată = cantitatea de substanță dizolvată în mediu apos = cantitatea de substanță reabsorbită.

Modificarea chimică a substanței active ce urmează a fi administrată sub formă de bază, sare, ester, combinație complexă, solvați, starea de disociere și de oxidare, pH -ul, pK -ul, mărimea particulelor, a suprafeței lor specifice, a formei cristaline, influențează în mare măsură absorbția, dependentă, bineînțeles și de condițiile fiziologice particulare ale organelor de absorbție. Dizolvarea substanțelor în sucurile digestive reprezintă deci o condiție esențială pentru reabsorbție, iar un grad de disociere scăzut asigură un coeficient de partaj ridicat.

Dacă se notează cu C concentrația unei substanțe dizolvate la un moment dat în mediu de dizolvare, iar cu C_s concentrația soluției sale saturate,

cantitatea de substanță dizolvată într-un timp t este dată de relația lui Noyes și Whitney (33).

$$\frac{d_c}{d_t} = k \cdot S \cdot (C_s - C) \quad (3.2)$$

unde k = constanta de viteză, S = mărimea suprafeței substanței solide.

Viteza de dizolvare depinde, așa cum se știe, de mărimea suprafeței particulelor substanțelor greu solubile (3, 27, 33, 37). Cantitatea de substanță absorbită crește de obicei linear cu logaritmul mărimii suprafeței specifice (19), de pH-ul soluției, de forma sării, de bază sau de combinația complexă a substanței active, de solvatare și vîscozitatea mediului (8, 17, 34, 18).

Eficacitatea substanțelor medicamentoase greu solubile poate fi crescută prin utilizarea unor substanțe tensioactive pînă sau sub concentrația micelară critică (CMC) (11); această concentrație depășită poate influența eficacitatea substanței prin micșorarea sau întîrzierea absorbției datorită formării unor complecși cu micelii mari, polimere, ale substanței tensioactive, care nu mai permite traversarea mucoaselor (38).

Determinarea solubilității și a vitezei de dizolvare a substanțelor polimorfe poate fi realizată în felul următor:

a) Se aduce în contact într-un anumit solvent un exces de formă polimorfă și se agită la o temperatură constantă. Se prelevează apoi probe la intervale anumite, care se filtrează și în care se dozează cantitatea de substanță trecută în soluție. Operațiile se continuă pînă se atinge punctul de saturare (14).

Higuchi (15) a adoptat această metodă la măsurarea vitezei lente de dizolvare a unor polimorfi și Milosovich (30) la determinarea solubilității formelor polimorfe puțin stabile, care se transformă rapid.

b) Se măsoară vitezele de dizolvare după axele cristalelor determinînd prin măsurători optice micșorarea distanțelor dintre două fețe paralele ale unui monocristal, cu ajutorul unei băi termostatăte supusă agitării mecanice regulate (40).

c) Se observă sub microscop la diferite temperaturi pe o placă Köfler, cristalele împreună într-o picătură de soluție saturată a aceleiași compus. Forma cea mai puțin solubilă, deci mai stabilă, va crește, iar forma polimorfă cea mai solubilă, sau metastabilă, se va dizolva. Acest fenomen se produce cu atît mai rapid cu cît diferența de solubilitate a celor două forme este mai mare. Se poate astfel determina temperatura de tranziție cu o precizie de $0,1^\circ$ (12).

Determinarea solubilității modifațiilor metastabile este dificilă, mai ales în cazul în care stabilitatea polimorfilor este redusă. În timpul procesului de dizolvare are loc o involuție către forma polimorfă stabilă și încep să se înmulțească cristalele mai greu solubile ale acestei forme. În cazul unei creșteri lente a cristalelor în solventul respectiv, transformarea formei metastabile în cea stabilă se face lent și determinarea practică a solubilității este posibilă. În cazul în care stabilitatea polimorfilor este mai redusă se poate folosi metoda propusă de Kanke, Sekiguchi și col. (32, 37).

Modificațiile polimorfe metastabile avînd o solubilitate superioară celor stabile, solubilitatea lor relativă se calculează cu ajutorul relației : (26)

$$S_{\text{relativă \%}} = \frac{S_m - S_s}{S_s} \cdot 100 \quad (3.3)$$

unde S_s și S_m sînt solubilitățile modifației polimorfe stabile, respectiv metastabile.

Kuhnert-Brandstätter studiind influența polimorfismului asupra solubilității substanțelor medicamentoase (27) a indicat o creștere a acesteia cu 72% la pH 3,8, în cazul modifației metastabile a tromexanului și de 80%, la pH 7,3, în cazul sufiazolului. Aceste diferențe scad cu creșterea temperaturii și devin egale la punctul de tranziție al celor două modifații. Peste acest punct solubilitatea polimorfului mai ușor solubil la temperatura ordinară devine mai greu solubilă și invers.

Un factor deosebit de important în determinarea vitezei de dizolvare îl constituie existența unei suprafețe constante a probei de examinat în contact cu solventul. În această privință folosirea discurilor (comprimatelor), care oferă o suprafață constantă și reproductibilă a probei de cercetat, este folosită sub varianta discului rotativ sau staționar (32).

Kanke și col. (32) au îmbunătățit și simplificat metoda de măsurare a vitezei de dizolvare a substanțelor medicamentoase în stare solidă în apă, folosind discuri (comprimate) confecționate prin comprimarea substanțelor pure aduse la un anumit grad de pulverizare sau amestecuri ale acestora cu policlorură de vinil (PCV), liant practic insolubil în mediu de dizolvare și inert pentru substanța de determinat, pentru substanțele medicamentoase care nu pot fi comprimate direct.

Prin măsurarea vitezei de dizolvare a acidului salicilic (AS), acidul benzoic (AB) și a formelor polimorfe β , metastabilă și α , stabilă a sulfiazolului (ST), autorii citați au calculat solubilitățile acestor substanțe, ale căror valori coincid cu cele determinate prin metode convenționale. Valorile găsite pentru acidul salicilic, la 2°, 30°, 35° și 40° sînt de 1,66 mg/ml, 2,57 mg/ml, 3,12 mg/ml și 3,51 mg/ml. În cazul discurilor preparate dintr-un amestec de acid benzoic și PCV în raport de 2 : 1 și 1 : 1, solubilitatea AB la 25° a fost de 3,22 mg/ml și 3,25 mg/ml, valori concordante cu cele obținute prin metoda echilibrului 3,21 mg/ml și 3,33 mg/ml.

Solubilitatea polimorfilor α , stabil și β , metastabil ai ST, determină prin metoda propusă pe discuri de ST cu PCV a fost de 479,2 mg/l, respectiv de 819,2 mg/l.

În timpul determinării solubilității polimorfului β , obținut prin recristalizări repetate din n-propanol, metastabil din punct de vedere termodinamic, nu s-a observat nici o transformare a formei β în α , cu toate că Higuchi și col. (16) și Milosovich (30) au arătat că această transformare este foarte rapidă în soluție apoasă și în soluția hidroalcoolică. Unii autori (32) presupun că această formă „stabilă” a β -ST, se datorește existenței unui defect de rețea. De altfel spectrele IR, difracția la raze X și DSC al polimorfismului β „stabil”, au fost identice cu cele ale polimorfului β „nestabil”, care se transformă foarte ușor în mediu apos în polimorful α , stabil.

Frøkjær și Andersen (9) au utilizat analiza colorimetrică diferențială (DSC) la determinarea solubilității formelor polimorfe metastabile ale testosteronei ; metoda este utilizată de mulți alți autori.

3.8. Modul de evidențiere a polimorfismului unei substanțe

La determinarea eventuală a polimorfismului unei substanțe se procedează în felul următor (12) :

1. Se topește complet o mică cantitate din substanța respectivă pe platina unui microscop încălzit, sub lamelă de sticlă și se observă solidificarea produsului între polii încrucișați ai microscopului. În cazul în care apare, după răcire, o transformare solid-solid în mod spontan sau indusă prin însămînțare sau zgîriere, substanța prezintă cel puțin două forme polimorfe.

În acest caz se poate preveni cristalizarea formei stabile prin suprarăcire avînd grijă ca :

- dimensiunea probei să fie foarte mică, pînă la 1—2 mm \varnothing ;
- cristalele trebuie topite complet, menținînd topitura timp de 30 secunde cu 10—20° peste p.t. ;
- preparatul topit trebuie menținut cu grijă, cîteva minute, fără a suferi vreun șoc fizic, înainte de examinare ;
- răcirea probei să se facă cît mai repede, folosind un jet de refrigerare cu freon.

2. Se încălzesc 10—20 mg probă de cercetat într-o fază fierbinte și se observă dacă apare o transformare solid-solid în timpul încălzirii. La majoritatea compuşilor care prezintă transformări enantiotrope apare o astfel de transformare.

3. Se sublimează o cantitate mică din compusul de cercetat și se încearcă să se inducă o transformare a fazei soluției între sublimat și proba inițială prin amestecarea celor două într-o picătură soluție saturată a uneia din ele. În cazul existenței polimorfismului, modificăția cea mai stabilă va fi mai puțin solubilă și va crește pe seama modificăției polimorfe metastabile, mai solubilă. Procesul continuă, cu o viteză care depinde de diferența de solubilitate a polimorfilor, pînă ce forma metastabilă se transformă complet în forma stabilă.

În cazul în care cele două probe nu sînt polimorfi, ci compuși diferiți, unul se poate dizolva, iar celălalt nu se dizolvă. Dacă cele două probe sînt forme identice ale aceluiași compus, soluția nu suferă, în timp, nici o schimbare.

4. Se menține cîteva ore un exces de substanță solidă într-o cantitate mică de solvent ținut la o temperatură cît mai apropiată posibil de punctul de topire al substanței respective ; se separă substanța solidă prin decantare și se usucă. Se testează produsul cu o probă din substanța inițială pentru transformarea fazei soluției în același mod ca la punctul 3.

5. Se recrystalizează compusul dintr-o cantitate mică de soluție prin răcire foarte rapidă (se toarnă pe gheață, se picură pe o lamă de microscop răcită etc.). Se observă o porțiune din precipitat suspendată într-o picătură din lichidul mamă ; picătura se poate apoi însămînța cu compusul inițial pentru a verifica transformarea fazei soluției. În cazul în care precipitatul este un polimorf diferit trebuie să se producă o transformare a fazei soluției.

Folosirea unor solvenți cu p.t. înalte, ca butirolactona, timolul, nitrobenzelul, alcoolul benzilic permit recristalizarea într-o picătură pe o lamă la microscop și obținerea unor forme polimorfe cu p.t. ridicate.

În ceea ce privește recunoașterea polimorfismului la două substanțe solide, cristalizate diferit, ea constituie o problemă generală deosebit de importantă. Așa cum s-a arătat izomerismul dinamic sau tautomerismul, deși implică formarea de molecule deosebite, diferă de polimorfism. Izomerii dinamici au p.t. diferite ca și modificările polimorfe, dar topiturile lor au compoziție diferită, spre deosebire de polimorfi care sînt diferiți în stare solidă, în structura cristalelor, dar identici în stare lichidă și de vapori.

În cazul în care cele două faze sînt diferite cristalografic (difracția cu raze X), dar dau topituri sau soluții identice în momentul topirii sau dizolvării, ele nu prezintă tautomerism sau polimorfism.

Cînd proprietățile cristaline ale celor două forme sînt diferite, dar ele se pot transforma unul în celălalt, într-o fază solidă sau o transformare a fazei soluției, ele sînt forme polimorfe ale aceluiași compus.

Dacă cei doi compuși au proprietăți cristaline diferite, dar același indice de refracție al topiturii și același coeficient de temperatură al indicelui de refracție, cei doi compuși sînt forme polimorfe ale aceleiași substanțe.

În cazul în care cele două substanțe solide se amestecă și se încălzesc pînă la primul punct de topire, menținîndu-se așa forma mai stabilă cu p.t. mai ridicat, va cristaliza. În cazul în care ambele forme au p.t. foarte apropiate, ele se topesc complet, iar dacă la aceeași temperatură sistemul se întîlnește ca topitură și în stare solidă, atunci cele două substanțe solide sînt compuși diferiți.

Dacă topitura mixtă a celor două probe este identică, dar cristalele lor sînt diferite, ca la punctul a, atunci cele două forme sînt polimorfi ai aceluiași compus.

Dacă una din probele topite se suprarăcește imediat sub punctul de topire, topitura se poate însămînța la puncte diferite cu fiecare din probele substanței solide. În cazul în care la unirea lor una din cele două forme continuă să crească pe seama celeilalte, cele două forme sînt polimorfe. Dacă cele două solide cresc împreună, fără nici o modificare ulterioară, chiar la reîncălzire și menținere în repaus timp îndelungat, atunci cele două forme sînt identice și nu polimorfe.

În cazul în care cele două probe sînt amestecate pe o lamă de microscop sub o lamelă și umezite cu o soluție saturată a unuia dintre componenți, într-un solvent adecvat apariția transformării fazei soluției indică polimorfismul compusului.

Dacă cîteva cristale din fiecare probă sînt încălzite cît mai aproape unul de altul, într-o fază fierbinte, o transformare solid-solid a unei componente, urmată de topirea ambelor componente, la aceeași temperatură, constituie o dovadă că cele două substanțe sînt polimorfe. Dacă la încălzire o formă se topește cel dintîi și se resolidifică complet la însămînțare cu cealaltă formă, urmată de topirea lor uniformă la încălzire mai departe, cele două forme sînt polimorfi.

Bibliografie

1. AGUIAR A. J., KREJIV J., KINKEL A. W., SARNYN J. G. — *J. Pharm. Sci.*, 1967, 56, 847.
2. AGUIAR A. J., ZELMER J. E. — *J. Pharm. Sci.*, 1969, 58, 983.
3. ATKINSON R. M., BEDFORD C., CHILD K. J., TOMICH E. G. — *Nature*, 1962, 193, 588.
4. BALLARD B. E., NELSON E. — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 1960, 135, 120.
5. BORKA L. — *Crystal Polymorfism of Drugs, Detection, Analysis and Some Pharmaceutical Aspects*, National Centre for Medicinal Producta Control, Oslo, 1976.
6. BURDNEY N., STEWART D. J., EUSTACE D. T. — *Canad. Med. Ass. J.*, 1964, 90, 980.
7. CAMPAGNE F. A. — *J. Pharm.*, 1963, 52, 605.
8. CARVALBO L. S. — *Rev. Post. Farm.*, 1970, 20, 165.
9. FRÖKJOER S., ANDERSEN V. S. — *Arch. Pharm. Chém. Sci. Ed. 2*, 1974, 50—59.
10. CHAUVET A. — *Contribution à l'étude du Comportement Thermique de quelques Médicaments Psychothérapeutiques et Analgésiques*, Thèse, Université de Montpellier I, Faculté de Pharmacie, 1978.
11. GIBALDI M., FELDMAN S. — *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59, 207.
12. HALBELIAN J., CRONE W. Mc. — *J. Pharm. Sci.*, 1969, 58, 8, 911.
13. HIGUCHI T. — *J. Soc. Pharm. Chem.*, 1960, 11, 85.
14. HIGUCHI W. I., LAN P. K., HIGUCHI T., SHELL J. W. — *J. Pharm. Sci.*, 1963, 52, 1, 150.
15. HIGUCHI W. I., MIR N. A., DESAI S. T. — *J. Pharm. Sci.*, 1963, 54, 1405.
16. HIGUCHI W. I., BERNARDO P. D., MEHTA S. G. — *J. Pharm. Sci.*, 1967, 56, 200.
17. LACHMAN L., ROSMAN W. G. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1972, 12, 215.
18. LEVY G., JUSKEV W. J. — *J. Pharm. Sci.*, 1965, 54, 219.
19. LEVY G., LEONARDS J. R., OROCKNAL H. A. — *J. Pharm. Sci.*, 1965, 54, 171.
20. LEVY G. — *Canad. Med. Ass. J.* — 1964, 90, 978.
21. KÖFLER L., KÖFLER A. — *Thermomikromethoden für Bestimmung organischer Stoffe und Stoffgemische*, Verlag Chemie, Weinheim, 1954.
22. KÖFLER A., FISCHER R. — *Arch. Pharm.*, 1935, 273, 483.
23. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., VLACHOPOULOS A. — *Mikrochim. Acta*, 1967, 2, 14.
24. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., ALPKERS M. — *Mikrochim. Acta*, 1962, 1041, 1055.
25. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., VLACHOPOULOS A. — *Mikrochim. Acta*, 1967, 201; *Sci. Pharm.*, 1970, 38, 154.
26. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., MASTINEK A. — *Mikrochim. Acta*, 1965, 909.
27. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M. — *Mikrochem. Acta.*, 1965, 909.
28. JUNGINGER H. — *Acta Pharm. Tech.*, 1976, 22(3), 169—184.
29. MARSHALL K. — *Cron. Chim.*, 1969, 23.
30. MILOSOVICH G. — *J. Pharm. Sci.*, 1964, 53, 484.
31. MORRISON A. B., CAMPBELL J. A. — *J. Pharm. Sci.*, 1965, 54, 1.
32. MOTOKO KANKE, SEKIGUCHI K. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1973, 21, 4, 871—877, 878—884.
33. NOYES A. A., WHITNEY W. R. — *Z. Phys. Chem.*, 1897, 23, 689.
34. POOLE J. W., OWEN G., SIVERIO J. — *Crret. Ther. Res.*, 1968, 10, 292.
35. REETZ W., SPEISER P. — *Pharm. Acta Helv.*, 1969, 44, 65.
36. SCHENK R. — *Physik. Chem.*, 1900, 33, 445.
37. SEKIGUCHI K., KANKE M., TSUDA Y., ISHIDA K. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1973, 21, 7, 1592—1600.
38. SORKI W., SORKI S. G. — *J. Pharm. Sci.*, 1965, 54, 71, 277.
39. SPEISER P. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1972, 110, 942.
40. TAWASHI R. — *Science*, 1968, 160, 76.
41. VERGNON P., DREVON B. — *Lyon Pharm.*, 1974, 25, 5, 541.
42. VERSTRAETE K. — *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1934, 43, 513.

4. Polimorfismul substanțelor medicamentoase anorganice și organice

4.1. Substanțe anorganice

Unele substanțe anorganice prezintă modificatii polimorfe foarte deosebite între ele, iar altele prezintă diferențe mici și greu de observat.

Carbonul cu cele două modificatii cristaline — *diamantul* și *grafitul* — reprezintă cel mai tipic exemplu de polimorfism ale cărui faze cristaline au cele mai mari deosebiri atât în ceea ce privește structura cât și proprietățile. Astfel în *rețeaua diamantului*, cubică cu fața centrată, fiecare atom de carbon, hibridizat sp^3 , este înconjurat în mod uniform, la o distanță de 1,54 Å de alți patru atomi simetrici față de el, astfel încât în ansamblu formează un tetraedru perfect (fig. 4.1).

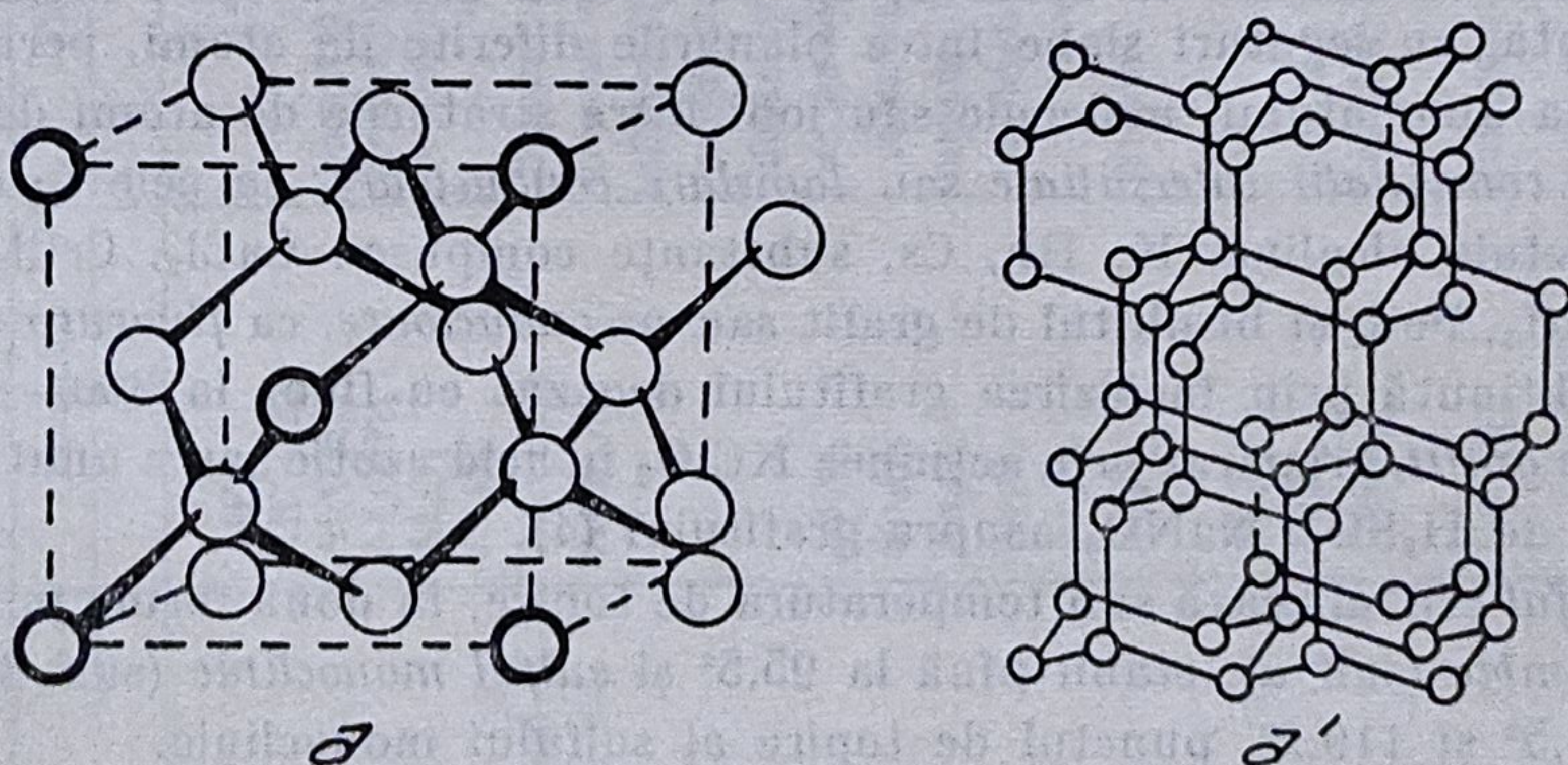


Fig. 4.1. Rețeaua diamantului.

Grafitul cristalizează în sistemul hexagonal (fig. 4.2), cu rețea stratificată, avînd atomii de carbon din același plan, hibridizați sp^2 , la o distanță de 1,92 Å, iar distanța dintre doi atomi de carbon situația în două planuri alăturate de 3,40 Å.

Diferența mare de structură cristalină explică și proprietățile fizice și chimice deosebite ale acestor substanțe. Astfel diamantul este incolor, transparent cu luciu adiamant în, $d = 3,51$, duritatea 10, indicele de refracție ridicat 2,4, care determină luciul său puternic, rău conducător de electricitate, cu o reactivitate chimică scăzută. Nu arde în aer decât la 850° , iar într-un curent

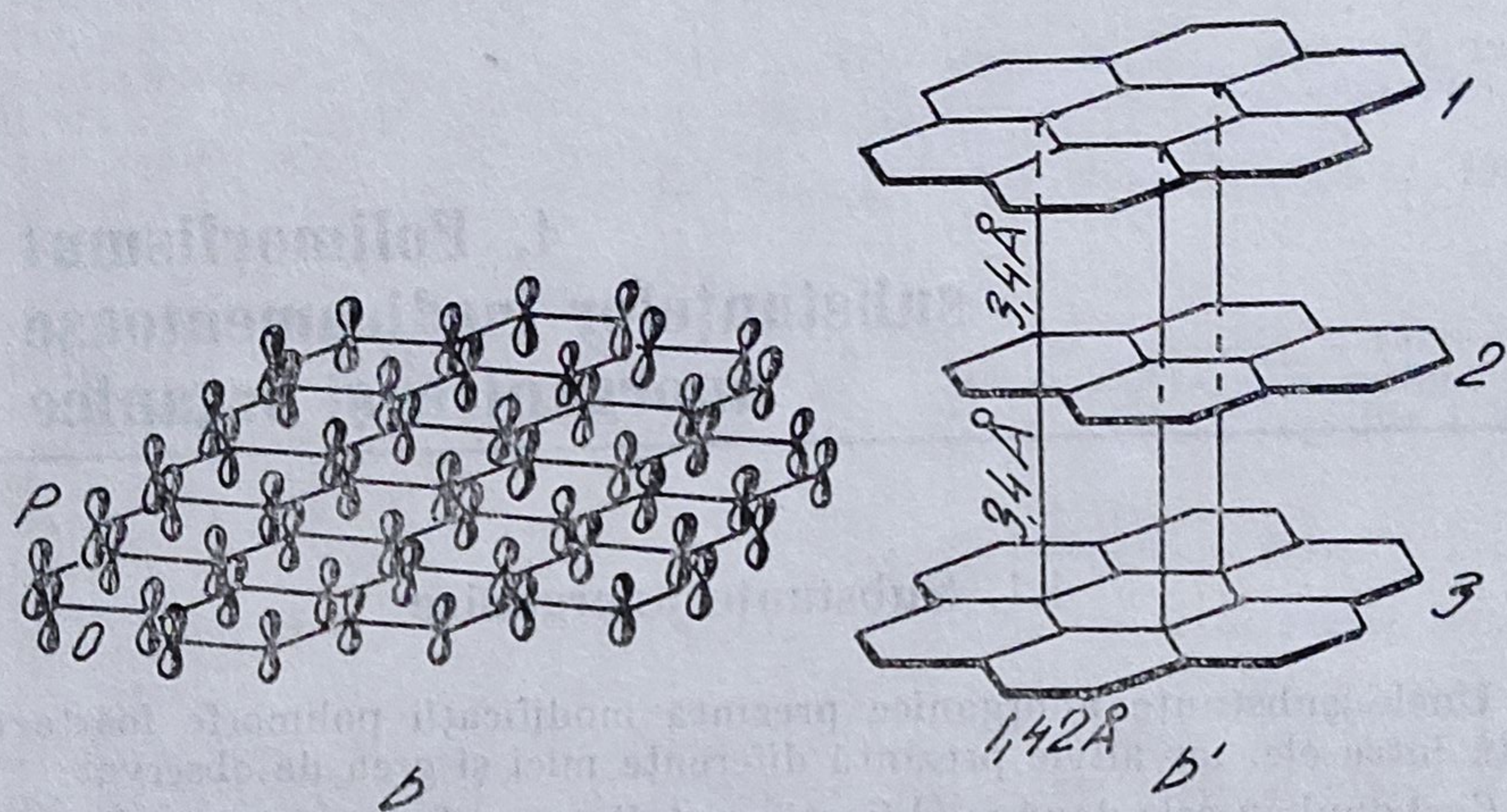


Fig. 4.2. Rețeaua grafitului.

de oxigen la 750°C ; este rezistent față de acizi, baze și halogeni; topit cu azotat de potasiu se oxidează.

Grafitul este negru, opac, cu luciu metalic, $d = 2,1$, duritate 1,0, este maleabil, bun conducător de electricitate și căldură, cu o reactivitate chimică superioară. În aer nu se aprinde, iar în oxigen arde la 690° . Structura sa stratificată, cu legături slabe între planurile diferite de atomi, permite pătrunderea unor atomi, molecule sau ioni între straturile de atomi de carbon formând *combinații interstițiale* sau *lamelare conductoare*, ca cele formate cu unele metale alcaline, K, Rb, Cs, substanțe compuse: CaCl_2 , CrCl_3 , FeCl_3 , UCl_4 , MoI_3 , FeS_2 și bisulfitul de grafit sau *neconductoare*, ca *fluorura de grafit* $(\text{CF})_n$, obținută prin încălzirea grafitului degazat cu fluor la $300\text{--}400^\circ$ sau *oxidul de grafit*, preparat prin acțiunea KClO_3 în acid azotic sau a unui amestec anhidru de H_2SO_4 , NaNO_3 asupra grafitului (4).

Sulf cristalizează sub temperatura de topire, în două forme polimorfe: *sulful rhombic* (sulf α), stabil pînă la $95,5^\circ$ și *sulful monoclinic* (sulf β), stabil între $95,5^\circ$ și $119,2^\circ$, punctul de topire al sulfului monoclinic.

Transformarea între cele două modificări polimorfe ale sulfului este reversibilă, nu are loc spontan, ci lent de la câteva ore la câteva zile. Din această cauză p.t. al sulfului rhombic nu poate fi determinat exact; încălzit repede el se topește la $112\text{--}113^\circ$; sulful monoclinic se topește la 119° ; căldura de transformare polimorfă este mică ($0,174$ kcal/atom g sulf) (105, 214).

Substanțe anorganice medicamentoase care prezintă fenomenul de polimorfism

Denumire 1	Formulă 2	Minereu 3	Sistem cristalin 4	Proprietăți 5
Aluminiu fluorură	AlF_3	—	rombic triclin	p.t. 1040 ; $d = 2,40$; $d = 3,07$
Aluminiu fluorură	$\text{AlF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	—		
Aluminiu hidroxid	$\text{Al}(\text{OH})_3$	bayerită	monoclin	
Aluminiu hidroxid	$\text{Al}(\text{OH})_3$	hidrargilită	hexagonal	
Aluminiu oxid α	Al_2O_3	corindon	cubic compact	p.t. 2050 ; $d = 4,0$
Aluminiu oxid γ	Al_2O_3	—	rombic	$d = 3,41$
Aluminiu oxihidroxid- α	$\text{AlO}(\text{OH})$	diaspor	rombic	
Aluminiu oxihidroxid- γ	$\text{AlO}(\text{OH})$	boemit	rombic	
Aluminiu silicat		sillimanit	rombic	$d = 3,25$
		andruzit	rombic	$d = 3,1 - 3,2$
		destenul	triclin	$d = 3,56 - 3,68$
Antimoniu trioxid	Sb_2O_3	senarmonit	cubic	p.t. 656 ; $d = 5,2$
Antimoniu trioxid	Sb_2O_3	valentenit	rombic	p.t. 656 ; $d = 5,67$
Arsen trioxid	As_2O_3	arsenolit	cubic	$d = 3,87$
Arsen trioxid	As_2O_3	claudetit	monoclin	stabil 250°
Arsen trioxid	As_2O_3	—	amorf	$d = 3,71$
Antimoniu sulfură	Sb_2S_3	stibină	ortorombic	$a = 11,229$; $b = 11,310$ $c = 3,839$
Calciu carbonat	Sb_2S_3		cubică (neagră)	stabilă între 330—570°
	Sb_2S_3		roșie	necristalizat sau slab cristalizat
	CaCO_3	calcită	romboedru	$n_g = 1,654 - 1,6679$; $n_p = 1,4847 - 1,4909$; $d = 2,71$
Calciu carbonat	CaCO_3	aragonită	rombic	$n_g = 1,6994 - 1,7026$; $n_p = 1,5397 - 1,5424$; p.t. 825, $d = 2,93$
Calciu sulfat	CaSO_4	anhidrit	rombic	$n_g = 1,614$; $n_m = 1,576$; $n_p = 1,570$; $d = 2,93$
Calciu sulfat	$\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	ghips	monoclin	$n_g = 1,530$; $n_m = 1,523$; $n_p = 1,521$; $d = 2,32$
Cobalt sulfat	CoSO_4		forma A (ortorombic)	$a = 5,19$; $b = 7,87$; $c = 6,51 \text{ \AA}$, C_{mem} (D_{2h}^{17})

Tabelul 4.1 (continuare)

1	2	3	4	5
Cobalt sulfat	CoSO ₄		forma B (ortorombic)	a = 8,62 ; b = 6,70 ; c = 4,75 Å D _m ¹⁰
Cobalt sulfat	CoSO ₄		forma C (monoclinic)	a = 4,71 ; b = 6,70 ; c = 4,71 ; P ₂₁ /m
Cupru sulfat	CuSO ₄		rombic	d = 3,60
Cupru sulfat	CuSO ₄ · 5 H ₂ O		triclinic	d = 2,28
Fier disulfură	FeS ₂	pirită marcasita epsomitul	cubică	p.t. 1171 ; d = 520 ; d = 4,87 metastabilă
Magneziu sulfat	MgSO ₄ · 7 H ₂ O		rombică rombic	n _g = 1,461 – 1,492 ; n _m = 1,455 – 1,489 n _p = 1,433 – 1,469 ; d = 1,64
Magneziu sulfat	MgSO ₄ · H ₂ O	kiberitul	monoclin	n _g = 1,586 ; n _m = 1,535 ; n _p = 1,523 ; d = 2,57
Mercur iodură	HgI ₂ roșie HgI ₂ galbenă HgO roșu HgO galben		pătratic rombic	stabilă < 120° pct. transformare 120°
Mercur oxid	HgS			
Mercur oxid	HgS	cinabru (roșu) metacinabru	cubic	stabilă la orice t.
Mercur sulfură	PbO	litargă masicot cuarț — α		p.t. 884 ; d = 9,52
Plumb oxid				pct. tranziție 575°
Siliciu bioxid	SiO ₂	tridimit tridimit cristobalit cristobalit rutil 1040° ↗ brockit 860° ↗ anatasul	hexagonal romboedric α — hexagonal β — hexagonal α — cubic β — cubic tetragonal	n _g = 1,473 ; n _p = 1,469 ; n _m = 1,469 ; d = 2,27 n _g = 1,487 ; n _p = 1,484 ; d = 2,35
Titán bioxid	TiO ₂			n _g = 2,8352 – 2,8569 ; n _p = 2,5609 – 2,6582 ; d = 4,2 – 5,5
Titán bioxid	TiO ₂		tetragonal	Cu alte valori oxide n _g = 2,652 – 2,709 ; n _p = 2,540 – 2,589
Titán bioxid	TiO ₂		pătratic	n _g = 2,5170 – 2,5486 ; n _p = 2,4518 – 2,5859 ; d = 3,82 – 3,92
Zinc sulfură	ZnS	wurtzită	hexagonal	d = 3,98 – 4,0 ; metastabilă
Zinc sulfură	ZnS	blendă	cubic	d = 3,9 – 4,2

În farmacie se folosește sulful rhombic (α).

Hidroxidul de aluminiu, $\text{Al}(\text{OH})_3$, pulbere amorfă, practic insolubilă în apă, cu care formează în timp geluri, solubil în acizi și baze, este folosit în farmacie ca antiacid, adsorbant și astringent și este oficial în multe farmacopei.

Activitatea antiacidă și adsorbantă a hidroxidului de aluminiu comercial este diferită, din care cauză farmacopeele impun ca preparatele farmaceutice cu $\text{Al}(\text{OH})_3$ să posede o capacitate minimă de legare acidă față de HCl . Astfel preparatele sub formă de pulberi trebuie să conțină cel puțin 40% compuși bazici ai aluminiului, calculați ca Al_2O_3 .

După farmacopeea S.U.A. ed. XVII, gelul fluid de hidroxid de aluminiu, trebuie să conțină 3,6–4% Al_2O_3 . Capacitatea de legare acidă mai intensă sau mai puțin intensă, de mai lungă sau mai scurtă durată, însoțită de o creștere a pH-ului în stomac de 3–5, depinde în cea mai mare măsură de natura cristalină sau coloidală a hidroxidului de aluminiu, de modul de preparare. Din această cauză Littman (195) denumește gelurile de hidroxid de aluminiu, preparate prin acțiunea bicarbonatului de sodiu asupra soluțiilor de clorură de aluminiu, ca „tipuri reactive”, spre deosebire de cele preparate cu ajutorul hidroxidului de amoniu care sînt „tipuri nereactive”. Primele manifestă o capacitate superioară de tamponare a conținutului stomacal al bolnavilor cu un conținut ridicat de acid clorhidric.

După Gastuche și col. (98) gelurile de hidroxid de aluminiu, precipitate cu baze sau hidroxid de amoniu, se împart după aspectul lor morfologic și solubilitatea în acizi și baze în: geluri C α , amorse și ușor solubile, geluri C β , moderat solubile și geluri C γ , slab solubile. La pH 7,5 gelurile C α , trec în câteva ore în geluri C β , iar acestea trec în câteva săptămîni în geluri C γ . La pH 10,2 aceleași transformări au loc după o săptămînă.

Numeroase săruri ale $\text{Al}(\text{III})$, $\text{Sb}(\text{III})$, $\text{As}(\text{III})$, $\text{Ca}(\text{II})$, $\text{Mg}(\text{II})$, $\text{Co}(\text{II})$, $\text{Cu}(\text{II})$, $\text{Fe}(\text{II})$, $\text{Mn}(\text{II})$, $\text{Hg}(\text{II})$, $\text{Zn}(\text{II})$ etc. cristalizează în mai multe sisteme cristaline (104).

În tabelul 4.1 sînt trecute unele substanțe anorganice medicamentoase care prezintă fenomenul de polimorfism. Temperaturile de transformare polimorfă pentru unele substanțe anorganice cu utilizări largi industriale (în tehnică) se pot urmări în tabelul 4.2.

Tabelul 4.2

Temperatura de tranziție a unor substanțe anorganice cu largi utilizări industriale

SiO_2 :	β — cuarț	870°	β — tridimit	1470°	β — cristobalit	lichid
	romboedric d = 2,65 573° α — cuarț hexagonal	\longleftrightarrow	hexagonal d = 2,26 120–160° α — tridimit hexagonal, d = 2,28	\longleftrightarrow	cubic, d = 2,32 ↑ 200–275° α — cristobalit cubic, d = 2,27	
TiO_2 :	Anatas	860°	brochit	1040°	rutil	
	(pătratic)	\longleftrightarrow	(rombic)	\longleftrightarrow	(pătratic)	

Tabelul 4.2 (continuare)

ZnS :	blendă (cubică, d = 3,9—4,2)	1020° → ←	wurtzită (hexa- gonală d = 3,98—4)
FeS ₂ :	marcasită d = 4,8	570° →	pirită d = 5,0
HgI ₂ :	iodură de mer- cur (II) (roșie) (pătratic)	120° → ←	iodură de mercur (II) (rombic) galbenă
CaCO ₃ :	calcita	→ ←	aragonită
Al ₂ O ₃ :	γ — Al ₂ O ₃ (cubic)	1 000° →	α — corindon (hexagonal)

4.2. Substanțe organice

În cadrul substanțelor organice polimorfismului este și mai răspândit. Se apreciază că 1/3 din toți compușii organici sînt polimorfi. Un repertoar al substanțelor organice polimorfe a fost întocmit de către Deffet (78). După Kuhnert-Brandstätter (154) frecvența modificațiilor polimorfe pentru unele grupe de substanțe medicamentoase organice poate fi urmărită în tabelul 4.3.

Tabelul 4.3

Polimorfismul unor substanțe medicamentoase organice

Substanțe medicamentoase	Forme cercetate	Polimorfism, %	Modificații incluse în preparate farmaceutice, %
Barbiturice	38	63	11
Hormoni steroizi	48	67	17
Sulfamide	40	40	23

Numărul modificațiilor polimorfe pentru aceeași substanță este diferit. Așa de exemplu la progesteronă și acetatul de cortizonă se cunosc cel puțin 5 forme cristaline distincte, cele mai multe sulfamide prezintă 2—7 modificații polimorfe, barbitalul 6, fenobarbitalul 11, etc.

În literatura de specialitate din ultimii ani polimorfismului substanțelor medicamentoase a început să i se acorde o atenție din ce în ce mai mare. Dintre studiile mai detaliate privind polimorfismul unor grupe de substanțe medicamentoase ca : barbiturice, hormoni steroizi, sulfamide etc., menționăm

lucrările lui Kuhnert-Brandstätter și col. în Austria, R.J. Mosley în Anglia, J. Haleblan și Mc Crone, Tawaski, Higuchi R. în S.U.A., D. G. Simons și col. în Canada, L. Borka și col. în Suedia, Tamura, Kuroda, Yokoyamo, Watanabe și col. în Japonia, Gullory, Masse și col. în Franța și mulți alții (a se vedea bibliografia cap. 4—6).

În țara noastră primele cercetări privitoare la polimorfismul sulfametoxipirimidinei și a absorbției *in vitro* a palmitatului de cloramfenicol au fost efectuate de Sofia Arizan și col. (10), respectiv de I. Cruceanu și col. (77).

4.2.1. Antibiotice

Substanțe chimice cu acțiune antimicrobiană, produse de unele microorganisme în cursul activității lor metabolice, unele antibiotice prezintă fenomenul de polimorfism, așa cum se poate urmări în cele ce urmează.

4.2.1.1. Ampicilina

D-alfa-aminobenzilpenicilina sau Ampicilina, (Polycillina) penicilină semisintetică cu spectru larg antibacterian și cu caracter amorf, se prezintă sub formă de pulbere microcristalină, albă, cu gust amar, puțin solubilă în apă (1 : 170), insolubilă în alcool, acetonă, eter, cloroform ; pH-ul soluției apoase 0,25% = 4—6 ; $\alpha_D^{200} = + 280$ la $+ 300^\circ$ (C = 0,25% apă) (106).

A fost izolată sub formă anhidră și sub formă de trihidrat. Studiind solubilitatea ampicilinei între 7,5—50°, Poole și col. (240) au constatat următoarele :

- la 42°C, punctul de tranziție al celor două forme, ele prezintă aceeași solubilitate ;

- sub 42°C, forma anhidră este mai solubilă decât trihidratul iar la 50° trihidratul are o solubilitate superioară ;

- la 37° solubilitatea formei anhidre este cu 20% mai mare decât cea a trihidratului (10,038 respectiv 7,558 mg/ml).

Măsurînd *in vivo* T_{50} , adică timpul necesar pentru ca 50% din ampicilina anhidră și trihidrată, marcată, să treacă în soluție, ei au constatat că T_{50} este de 7,5 minute pentru forma anhidră și de 45 minute pentru trihidrat.

Studiind relația dintre solubilitate, absorbție și reactivitatea farmacologică a ampicilinei anhidre și trihidrate, *in vitro* și *in vivo*, administrată oral la cîini și la oameni, sub formă de capsule de 250 mg, autorii menționați (240) au arătat că ampicilina anhidră produce o concentrație sanguină mai ridicată, care se instalează mai repede decât administrarea ei se face sub formă de trihidrat. Așa cum rezultă din tabelul 4.4 modificăția

Tabelul 4.4

Absorbția ampicilinei

Forma polimorfă	Animale testate	Concentrația maximă în ser		Suprafața de sub curbă $\mu\text{g/ml}$ timp (ore)
		$\mu\text{m/ml}$	minute	
anhidră	cine	20,6	45	36,6
trihidrat	cine	11,0	90	22,8
anhidră	om	2,2	60	6,9
trihidrat	om	1,7	120	5,7

polimorfă anhidră produce o concentrație sanguină de 2,2 g/ml după o oră, iar trihidratul numai de 1,7 $\mu\text{g/ml}$, după două ore de la administrare.

În tabelul 4.5 se indică zonele stabilite pe baza curbelor de nivel — ser sanguin/timp — observate la studii pe om (98).

Tabelul 4.5

Absorbția unor preparate cu ampicilină

Formă de administrare	Ampicilină	Suprafață cm^2	Raport ampicilină anhidră : trihidrat
suspensie	anhidră	143,5	
	trihidrat	119,0	1,21
capsule	anhidră	127,8	1,17
	trihidrat	109,0	

James și col. (134), utilizând difracția razelor X au descris o formă cristalizată ortorombică și una anhidră, monoclinică a ampicilinei. Folosind microscopul polarizat ca metodă rapidă de studiu a formelor cristaline ale substanțelor medicamentoase ca atare sau chiar asociate în unele forme farmaceutice în prezență de adjuvanți, Watanabe și col. (284) au arătat că ampicilina se poate afla într-o formă anhidră, cristale lamelare monoclinice au indici de refracție n_1 ($n\beta$) = 1,607 și n_2 ($n\gamma$) = 1,651 sau de trihidrat, ace, ortorombice cu n_1 ($n\alpha$) = 1,573 și n_2 ($n\beta$) = 1,597.

4.2.1.2. Epicilina

Epicilina, penicilină semisintetică, cu caracter amfoter, prezintă un spectru larg antibacterian similar ampicilinei, deși exercită o activitate bactericidă mai mare *in vitro* asupra bacteriilor gram-negative decât ampicilina. A fost izolată sub formă anhidră, trihidrat și amorfă; ultima prin recristalizare.

Structura moleculară a epicilinei diferă puțin de a ampicilinei dar unele proprietăți fizico-chimice diferă semnificativ. Dacă la temperatura camerei (25°C) epicilina trihidrat este de 4 ori mai solubilă decât forma anhidră, 17,8 și respectiv 4,1 mg/ml, ampicilina trihidrat este mai puțin solubilă decât forma anhidră, 7,55 și respectiv 10,03 mg/ml (240).

Soluția apoasă a epicilinei anhidre este stabilă și nu se transformă în trihidrat la păstrarea la 24 de ore la 5°C. Trihidratul se transformă în forma anhidră la temperatura ordinară sau mai ușor prin încălzire la 40°C. Expuse la o umiditate relativă de 85%, 24 ore, sau 100%, 2 ore, forma

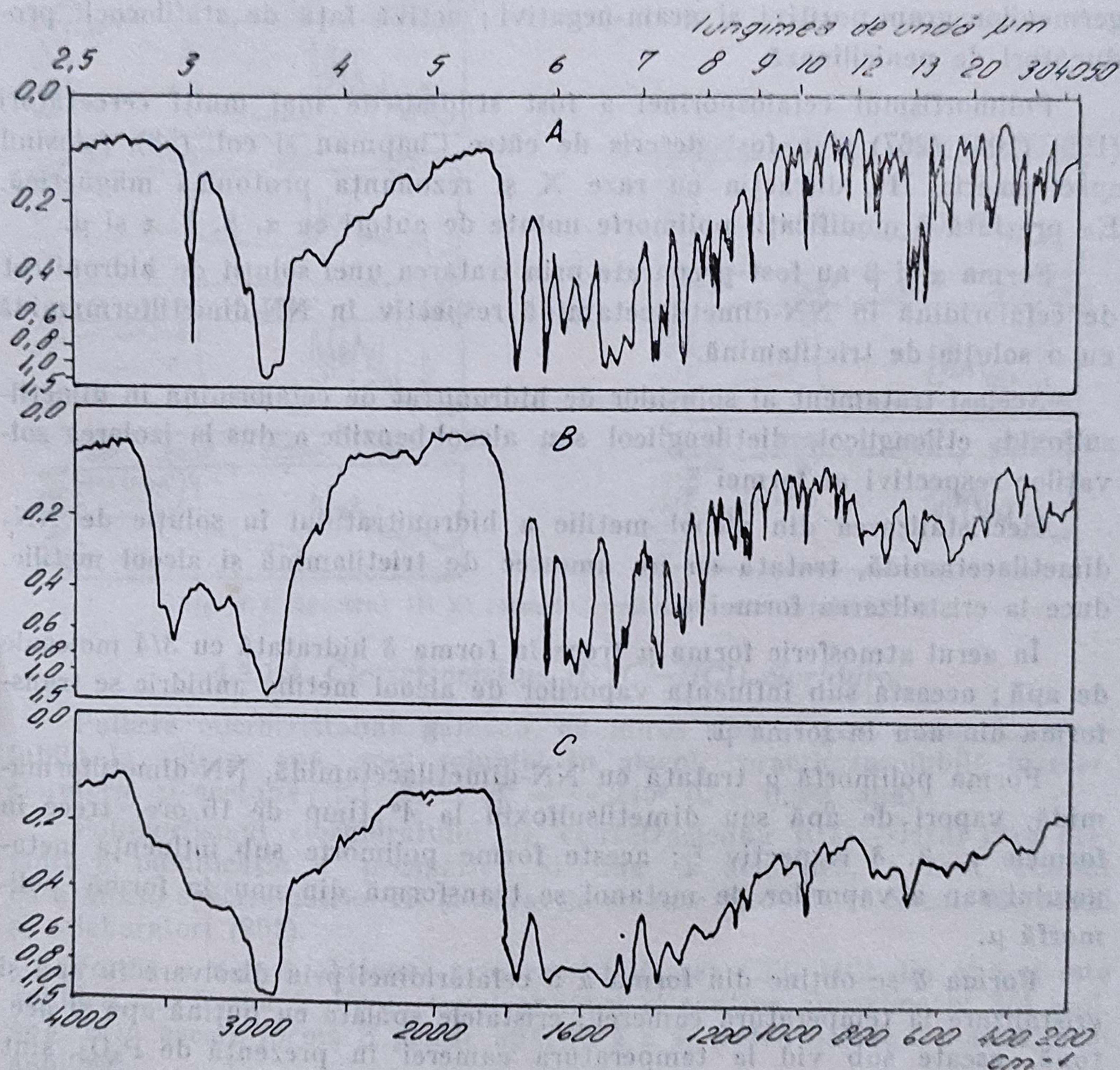


Fig. 4.3. Spectrul IR al polimorfilor epicilinei.

anhidră și trihidratul nu sînt higroscopice; forma amorfă își mărește conținutul în umiditate cu 5—8%, după 2 ore de expunere la temperatura ordinară (125).

Încălzirea la 50°C, la vid timp de 4 zile a epicilinei trihidrat este însoțită de distrugerea rețelei cristaline, transformate în formă amorfă și pierdere a 11% din activitate.

Spectrele de difracție ale razelor X ale epicilinei și ampicilinei sînt asemănătoare, iar spectrele IR ale epicilinei anhidre (A), trihidrat (B) și amorfă (C), figura 4.3, pot fi utilizate în scop analitic.

4.2.1.3. Cefaloridina

Cefaloridina (Ceporina, Cefalosporina) este o cefalosporină de semi-sinteză, analogă cefalotinei, cu un spectru larg de activitate asupra germenilor gram-pozitivi și gram-negativi; activă față de stafilococii producători de penicilinază.

Polimorfismul cefalosporinei a fost studiat de mai mulți cercetători (199) (103) (267) și a fost descris de către Chapman și col. (58), folosind spectromeria IR, difracția cu raze X și rezonanța protonică magnetică. Ea prezintă 6 modificatii polimorfe notate de autori cu α , β , δ , ϵ și μ .

Forma α și β au fost preparate prin tratarea unei soluții de hidronitrat de cefaloridină în NN-dimetilacetamidă respectiv în NN-dimetilformamidă cu o soluție de trietilamină.

Același tratament al soluțiilor de hidronitrat de cefaloridină în dimetilsulfoxid, etilenglicol, dietilenglicol sau alcool benzilic a dus la izolarea solvaților respectivi ai formei ξ .

Recristalizarea din alcool metilic a hidronitratului în soluție de NN-dimetilacetamidă, tratată cu un amestec de trietilamină și alcool metilic, duce la cristalizarea formei μ .

În aerul atmosferic forma μ trece în forma δ hidratată cu 3/4 molecule de apă; aceasta sub influența vaporilor de alcool metilic anhidric se transformă din nou în forma μ .

Forma polimorfă μ tratată cu NN-dimetilacetamidă, NN-dimetilformamidă, vapori de apă sau dimetilsulfoxid la 4° timp de 16 ore, trece în formele α , β , δ respectiv ξ ; aceste forme polimorfe sub influența metanolului sau a vaporilor de metanol se transformă din nou în formă polimorfă μ .

Forma δ se obține din forma α a cefaloridinei prin dizolvare în apă și cristalizare la temperatura camerei; cristalele spălate cu puțină apă și acetonă, uscate sub vid la temperatura camerei în prezență de P_2O_5 , sînt hidratate cu 3/4 molecule de apă. Anhidre se obțin prin încălzirea cristalelor hidratate la 40° sub presiune de 0,01 mm pe P_2O_5 , timp de 6 zile. În atmosfera camerei aceste cristale trec reversibil în cele hidratate cu 3/6 molecule de apă. Din cristalele formei δ a cefaloridinei recristalizate din apă grea, spălare cu acetonă și uscare sub presiune redusă se obține forma δ deuterată.

Forma ϵ a cefaloridinei se obține din forma μ prin uscare în vid timp de 60 ore la temperatura camerei.

Spectrometria de rezonanță magnetică protonică (RMP) indică că cefaloridina μ conține o moleculă de metanol, forma ξ o moleculă de dimetilsul-

foxid, etilenglicol sau dietilenglicol în funcție de natura solventului folosit la preparare, iar formele α , β , δ și ϵ câte 0,1 moli solvent (58).

Spectrele IR ale celor șase forme polimorfe ale cefaloridinei se deosebesc simțitor între ele, așa cum rezultă din figura 4.4.

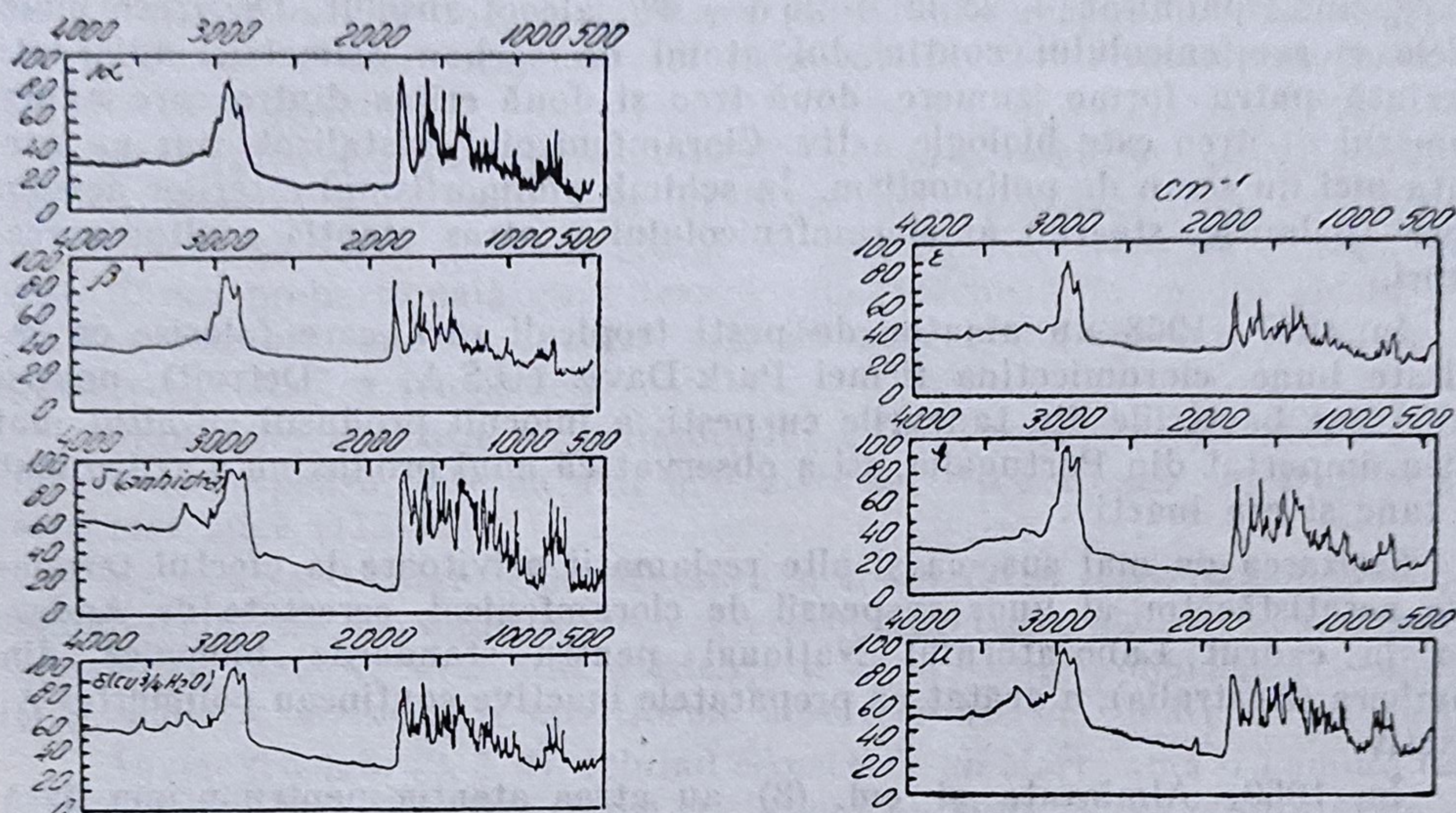


Fig. 4.4. Spectrul IR al formelor polimorfe ale cefaloridinei.

4.2.1.4. Clortetraciclina (CTC—HCl) clorhidrat

Pulbere microcristalină galbenă, cu miros slab și gust amar. Este solubilă în 100 p. apă, greu solubilă în alcool, practic insolubilă în eter, cloroform și acetonă; p.t. 210; $\alpha_D^{20} = -245^\circ$ (C = 0,5% apă).

Polimorfismul clorhidratului de clortetraciclina (CTC—HCl) care prezintă o modificare α prismatică și una β aciculară, a fost studiat cu ajutorul spectrometriei IR și difracția cu raze X de către Shozo Miyazaki și colaboratori (261).

Forma α a fost obținută prin recristalizarea CTC HCl din apă și este anhidră, iar forma β din metanol anhidru și conține aproximativ 3/4 mol. apă. Prin uscare forma β pierde apă, fără a se putea obține o formă total anhidră.

Viteza de dizolvare între 15—37° este inițial mult crescută la forma β tinzând spre un echilibru. În soluție apoasă forma β trece în forma α , transformare confirmată de spectrele IR și aspectul microscopic al cristalelor.

Administrate intraduodenal, forma β prezintă după 30' o concentrație plasmatică maximă de 2,6 ori mai mare decât forma α , a cărei biodisponibilitate este inferioară.

4.2.1.5. Cloramfenicolul

Antibiotic cu spectru larg, descoperit de Burkholder în 1948 în culturile de *Streptomyces venezuelae* și sintetizat industrial, este, din punct de vedere chimic, D(-) treo-1-p-nitrofenil-2-dicloracetamido-1,3-propandiol.

Se prezintă sub formă de cristale fine, aciculare sau pulbere cristalină albă, ușor gălbuie, fără miros, cu gust foarte amar, greu solubilă în apă (1:400) și sensibilă la lumină, p.t. 149—153°; palmitat p.t. 86—94°; $\alpha_D^{20} = +18,5$ la $+21,6$ (C + 1% alcool); Hemisuccinat + 5 la $+8,5$ c = 5% apă; palmitat + 23 la $+26$ c = 4% alcool absolut. Deoarece moleculele cloramfenicolului conțin doi atomi de carbon asimetrici adiacenți, prezintă patru forme izomere, două treo și două eritro dintre care numai izomerul d(-)treo este biologic activ. Cloramfenicolul cristalizat, pur nu prezintă nici un semn de polimorfism. În schimb polimorfismul esterilor acizilor grași (palmitic, stearic) ai cloramfenicolului a atras atenția multor cercetători.

În 1967—1968 un amator de pești tropicali rari, care folosisese cu rezultate bune, cloromicetina firmei Park-Davis (U.S.A. — Detroit), pentru a distruge bacteriile din tancurile cu pești, a înlocuit produsul cu altul mai ieftin, importat din Portugalia. El a observat că noul produs nu s-a dizolvat în tanc și era inactiv.

Sesizarea de mai sus, ca și alte reclamații privitoare la efectul terapeutic nesatisfăcător al unor suspensii de cloramfenicol, cercetate de Anderson în cadrul Laboratorului Național pentru standarde biologice din Cambera (Australia), a arătat că preparatele inactivate conțineau polimorful A, inactiv.

În 1960, Almirante și col. (8) au atras atenția pentru prima dată asupra a două forme polimorfe ale palmitatului și stearatului de cloramfenicol, cu p.t. diferite, dintre care numai una este eficace (tabelul 4.6).

Tabelul 4.6

Forme polimorfe ale palmitatului și stearatului de cloramfenicol

Forma	p.t. ; °C	
	Anderson	Almirante
palmitat α — activă	88—90	86—88
β — inactivă	89—92	91—92
stearat α — activă	96—98	97—98
β — inactivă	98—100	99—100

Menachemoff (204) a arătat influența structurii cristaline asupra vitezei de hidroliză, factor deosebit de important pentru absorbția în organism a antibioticului.

Dony și de Roeck (83) au urmărit absorbția *in vivo* pe iepuri a unor suspensii de palmitat de cloramfenicol cu cristale sub formă de plăci sau sub formă de ace sau bastonașe foarte fine și hidroliza enzimatică a acestora *in vitro*. Hidroliza cristalelor sub formă de plăci nu a fost observată sau a avut loc în foarte mică proporție chiar după 4 ore, în timp ce cristalele mici au fost ușor hidrolizate.

Braeckman și col. (38) au studiat microscopic și microbiologic mai multe suspensii cu palmitat de cloramfenicol de diferite proveniențe și a arătat că produsul amorf sau cristalizat sub formă de ace mici, care nu

pot fi măsurate și prezintă mișcări browniene, sînt hidrolizate aproape 100% și este bine absorbit de către iepuri. Preparatele cristalizate sub formă de plăcuțe de dimensiuni de circa $5\ \mu$ sînt hidrolizate numai în proporție de 45%, iar plăcuțele cu dimensiuni de peste $10\ \mu$ nu hidrolizează, iar absorbția lor este foarte slabă sau nulă. Autorii citați au descris modul de preparare a unei suspensii de palmitat de cloramfenicol cu bună absorbție în organism.

Moës (218) a arătat buna absorbție la om a palmitatului de cloramfenicol precipitat după indicațiile lui Braeckman și colab. (38).

Glazko și colab. (100) a arătat că resorbția esterilor de cloramfenicol este direct proporțională cu viteza lor de hidroliză în mediu alcalin; hidroliza acestora este în funcție atît de natura lor chimică, cît și de suprafața specifică a particulelor.

Gradul de resorbție a palmitatului de cloramfenicol, administrat sub formă de suspensii, este cu atît mai mare cu cît mărimea particulelor sale este mai mică (112).

Maruyama și colab. (200), Tamura și colab. (276) studiind polimorfismul palmitatului de cloramfenicol cu ajutorul spectroscopiei IR și a difracției cu raze X, au arătat existența a două forme polimorfe cristaline α și β , biologic active și a unei forme amorfe inactive, identică cu forma α .

Agular și colab. (2, 3, 4), reluînd cercetările lui Maruyama și Tamura (200, 276, 114) au identificat trei forme cristaline polimorfe ale palmitatului de cloramfenicol, pe care le-a notat cu A, B și C.

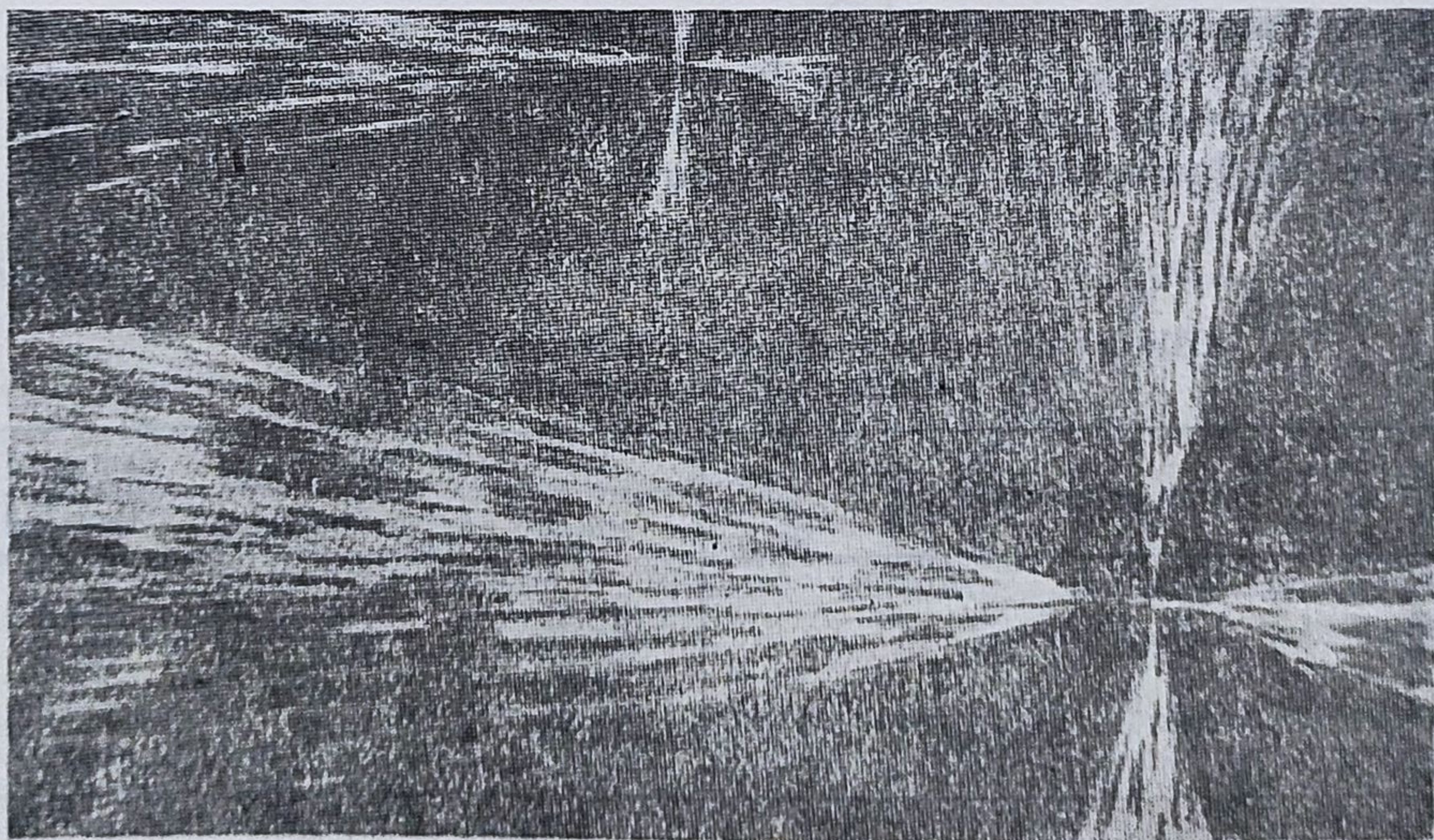


Fig. 4.5. Palmitatul de cloramfenicol; forma B sau α .

Modificația polimorfă B sau A este metastabilă și se obține prin dizolvarea la cald a palmitatului de cloramfenicol în alcool absolut (10 g în 200 ml); soluția răcită, la temperatura camerei, se introduce, sub agitare, în 2000 ml apă, cînd se depun microcristale de $0,5-1\ \mu$, sub formă de ace foarte fine (fig. 4.5).

Modificația polimorfă A sau β , este stabilă și se obține prin solvirea la cald în cloroform (10 g în 20 ml) și cristalizare spontană. Formează cristale mult mai mari de 10–300 μ (fig. 4.6).

Modificația polimorfă amorfă se obține prin răcirea bruscă a unei soluții de palmitat de cloramfenicol în metanol absolut cald (3), sau prin încălzirea rapidă a palmitatului topit și răcirea la -10° (275). Are o stabilitate mică de ordinul minutelor sau orelor.



Fig. 4.6. Palmitatul de cloramfenicol; forma A sau β .

Căldura de topire și de dizolvare a modificațiilor polimorfe ale palmitatului de cloramfenicol sînt trecute în tabelul 4.7.

Utilizînd analiza termică diferențială (DTA), Borka (116) a arătat existența a 3 forme polimorfe cristalizate ale palmitatului de cloramfenicol — forma A sau β , forma B sau α și forma C cît și o modificație amorfă și a corelat activitatea biologică cu căldura lor de topire, care variază sensibil de la o formă la alta.

După Masatoshi și colab. (201) forma amorfă a palmitatului de cloramfenicol este formată din două forme metastabile, forma δ și sub $-\alpha$, pe care le-a studiat utilizînd DSC, difracția razelor X, spectroscopic IR și microscopic încrucișată (Crossed Follars).

Tabelul 4.7

Căldura de topire și dizolvare a formelor polimorfe ale palmitatului de cloramfenicol

Forma polimorfă	Căldura de topire		Căldura de dizolvare kcal/mol
	cal/g	kcal/mol	
B sau α	18,45	10,4	15,4
A sau β	27,25	15,3	21,8
C	19,61	11,0	17,2
amorfă	19,16	10,8	—

Forma δ s-a obținut prin răcirea foarte rapidă sub 0°C a palmitatului de cloramfenicol; la încălzire la 23° se transformă în forma sub $-\alpha$; spectrul de difracție la raze X se deosebește de al formelor cunoscute.

Forma sub $-\alpha$ s-a obținut prin încălzirea la 23° a formei δ sau direct din topitură prin răcire rapidă. Între $40-75^\circ$ se transformă în forma α sau β cu cedare de căldură. Forma sub $-\alpha$ este constituită din cristalini foarte mici ai formei α cu dimensiuni imediate de cele critice a nucleilor formei α .

Cristaliții formeii sub δ ar fi, după autorii citați, de 3 ori mai mici decât cei ai formeii sub α obținuți direct din topitură.

Valorile termodinamice determinate de autori sînt: $\Delta H_{\text{topire}} \rightarrow \text{sub } \alpha = -9,2 \pm 0,2 \text{ kcal/mol}$; $H_{\text{topire}} \rightarrow S = 2,8 \pm 0,5 \text{ kcal/mol}$; $\Delta H \delta \rightarrow \text{sub } \alpha = -2,2 \pm 0,7 \text{ kcal/mol}$ și $\Delta H_{\text{sub } \alpha} \rightarrow \alpha = -2,0 \pm 0,3$ și $\Delta H = -6,1 \pm 0,9 \text{ kcal/mol}$ (forma sub α via forma δ).

Diferențele însemnate între $\Delta H_{\text{sub } \alpha} \rightarrow \alpha$ direct din topitură și prin intermediul formeii δ este atribuită mărimii granulelor formeii sub α .

Urmărind comportarea unei dispersii suprarăcite a palmitatului de cloramfenicol în prezența unor agenți tensioactivi, după agitare și păstrare la 40° , autorii au observat o creștere bruscă a vîscozității după o oră, datorită formării cristalelor formeii sub α , care se transformă treptat în forma α sau β , bioactivă.

Spectrele IR ale formeii sub α și α sînt identice, iar spectrele de difracție la raze X indică pentru forma sub α picuri foarte largi cu poziție similară formeii α , dar cu intensități mult mai slabe.

Urmărind absorbția la om a unor amestecuri ale formelor A și B conținînd proporții crescînde ale formeii B (25, 50, 75 și 100%) și determină concentrația cloramfenicolului în sînge și eliberarea sa prin urină, Aguiar și colab. (4) au constatat că absorbția este influențată de tipul și concentrația polimorfului cristalin prezent; ea este proporțională cu concentrația polimorfului B metastabil, a cărei concentrație sanguină este, după două ore, de zece ori mai mare decât a polimorfului A (fig. 4.7).

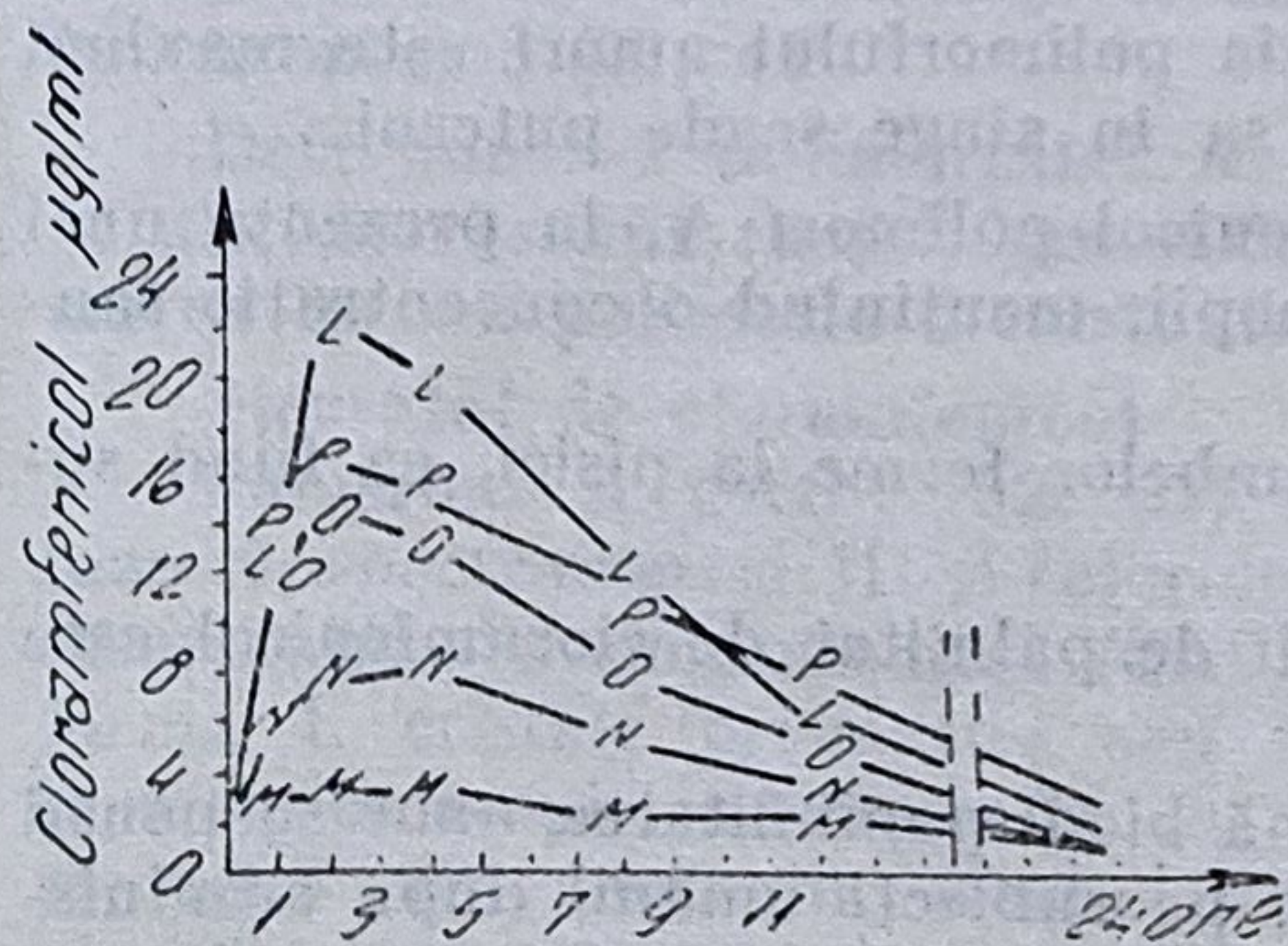


Fig. 4.7. Concentrația în aer a unei suspensii de cloramfenicol: A și B (în suspensie %); N = 0%; N = 25%; O = 50%; P = 75%; L = 100%.

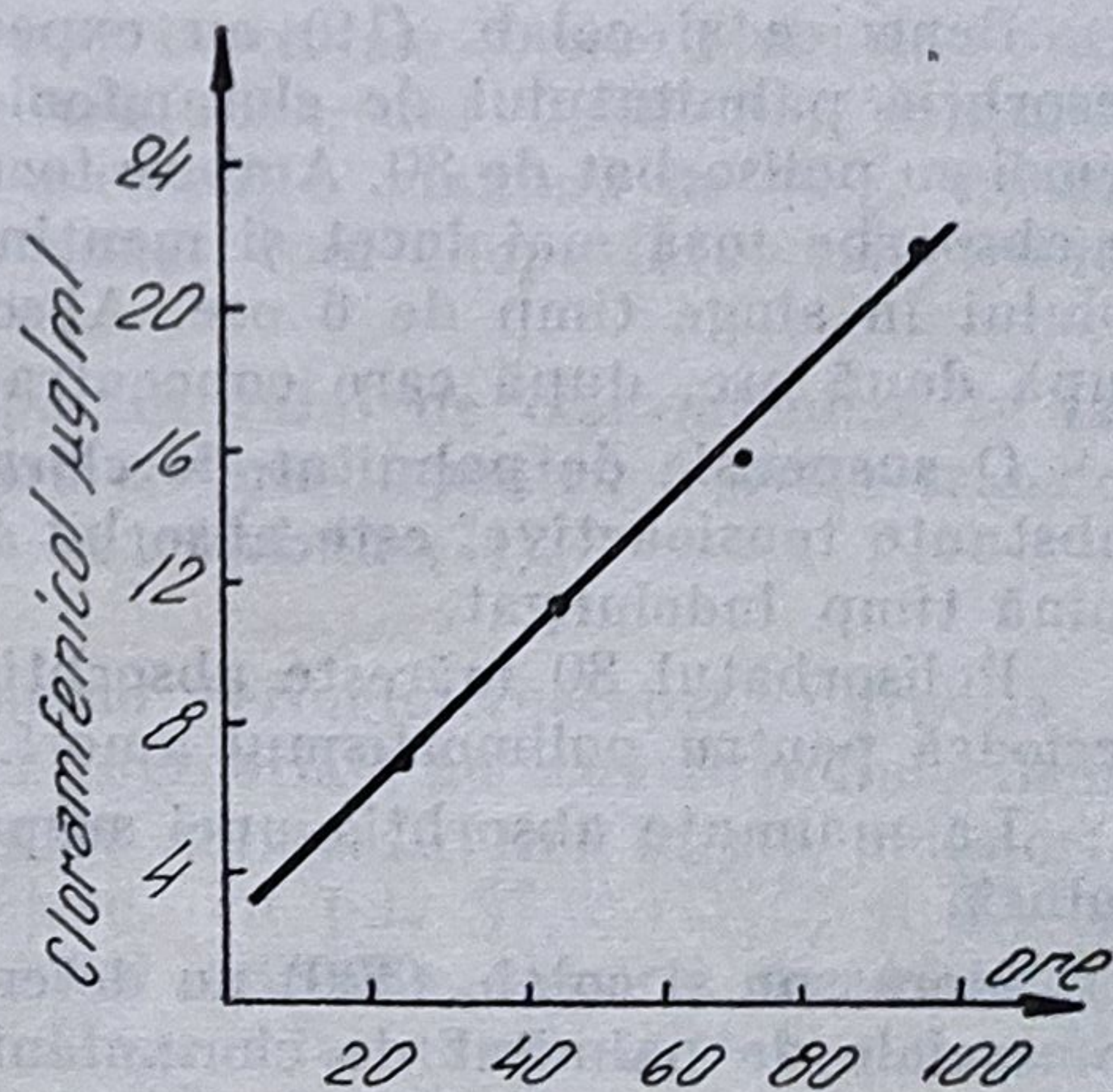


Fig. 4.8. Conținutul la % al cloramfenicolului B în ser, după 2 ore de la administrare.

În figura 4.8 este reprezentată relația dintre valoarea maximă a cloramfenicolului în serul sanguin, după două ore de la administrare și conținutul procentual în modificarea polimorfă B sau α , metastabilă și activă.

Urmărind „in vitro” viteza de hidroliză a formelor polimorfe A și B, în suc pancreatic, a arătat că ea este practic nulă pentru forma polimorfă A și crește cu creșterea concentrației formeii polimorfe B.

Transformarea formei metastabile B, activă biologic, în polimorful A, inactiv și stabil se amorsează la 77°, așa cum rezultă din măsurători dilatometrice (2) și este micșorată de prezența unor cantități mici de stearat de cloramfenicol.

Constantele termodinamice ale formelor polimorfe au fost calculate de către Aguiar și colab. (4) din curbele lor de solubilitate într-un amestec de alcool terțiar și apă.

Inactivitatea formei A se datorește faptului că în intestin descompunerea sa enzimatică, cu ajutorul esterazei în cloramfenicol alcool, absorbabil, nu are loc deloc sau se face foarte încet.

Activitatea biologică a formei B (α) este explicată din punct de vedere fizic prin configurația trans a catenei resturilor de acid gras.

Cruceanu și colab. (121) au studiat relațiile existente între forma, dimensiunile particulelor, starea polimorfă și hidroliza enzimatică „in vitro” a unor sortimente de referință de palmitat de cloramfenicol, comparativ cu două sortimente de referință provenite de la firma Boehringer-Mannheim („polimorf A” și nonpolimorf A”). Din datele experimentale obținute se relevă importanța polimorfismului și în mai mică măsură a mărimii particulelor asupra dinamicii de hidroliză enzimatică și necesitatea controlului suspensiilor de palmitat de cloramfenicol, în timpul depozitării, pentru a decela transformarea modifației metastabile, B, activă biologic în modifația stabilă, A, bioinactivă.

Benerjee și colab. (19) au experimentat pe copii, maimuțe și pe pisici, absorbția palmitatului de cloramfenicol amorf și a polimorfului A, în suspensii cu polisorbit de 80. Ambele forme sînt absorbite la copii, polimorful A se absoarbe însă mai încet și menține o concentrație ridicată a cloramfenicolului în sînge timp de 6 ore. Absorbția polimorfului amorf este maximă după două ore, după care concentrația sa în sînge scade puternic.

O suspensie de palmitat de cloramfenicol polimorf A, în prezența unei substanțe tensioactive, este absorbit la copii, menținînd o concentrație sanguină timp îndelungat.

Polisorbitul 80 mărește absorbția ambelor forme la pisici, ea fiind superioară pentru polimorfismul amorf.

La maimuțe absorbția unei suspensii de palmitat de cloramfenicol este redusă.

Morasson și colab. (300) nu determină biodisponibilitatea unor suspensii comerciale de palmitat de cloramfenicol, pe subiecți umani, după administrarea unei doze echivalente cu un gram cloramfenicol bază, determinarea excreției sale urinare totale și utilizarea analizei variaționale pentru evaluarea rezultatelor. Diferențele de biodisponibilitate au fost explicate prin existența unor forme polimorfe inactive, cu viteze de hidroliză mai lente și incomplete în forme active, cît și prin diferențe de granulometrie a principiului activ în suspensie.

După Borka și colab. (25) modifația polimorfă activă B, prezintă o legătură de hidrogen intermoleculară între grupările OH a două molecule. Modifația polimorfă A, bioinactivă, prezintă o legătură de hidrogen, mai puternică inter- sau intramoleculară cu o energie de 2,2 kcal/mol, mai mare decît a modifației B sau α (24).

Benzile grupărilor OH și NH implicate în formarea legăturilor de hidrogen, își modifică pozițiile una în raport cu cealaltă, după transformarea de la forma α la β . În stare solidă grupa NH a formei α este legată de hidrogen în timp ce la forma β și în soluție (CHCl_3) acest grup este liber sau foarte slab legat. Atomul de hidrogen al grupării NH este schimbat cu o viteză mai mare cu atom de deuteriu, comparativ cu atomul de hidrogen al grupării OH, indiciu că gruparea NH este liberă sau slab legată în soluție. De altfel Tamura și Kuwano au sugerat că forma α activă și soluția de palmitat de cloramfenicol sînt într-o relație strînsă atît timp cît este implicată structura (276). Tot Borka a arătat în 1968 (25) că la pulverizarea cloramfenicolului în vederea preparării probelor supuse determinării spectrului IR înainte de presarea comprimatului de bromură de potasiu, în care s-a încorporat palmitatul de cloramfenicol, modificăția polimorfă A (β), inactivă, se transformă în modificăția polimorfă B (α), metastabilă și biologic activă. După un minut de evaporare aproximativ 90% din polimorful A, a trecut în forma B.

Această constatare a dus la modificarea în 1968 de către Farmacopeea nordică, a tehnicii de determinare a conținutului polimorfului A (β) în palmitatul de cloramfenicol (93).

Importanța terapeutică a palmitatului de cloramfenicol a dus la codificarea determinării lui cu ajutorul spectroscopiei în IR a formei A, inactive, ținînd seama de diferența spectrelor între 11 și 13 μ și măsurarea densității optice la minimele 11,3 și 12,65 μ și la maximele 11,65 și 11,86 μ . Un amendament la regulamentul privitor la teste și metode de control al antibioticelor din U.S.A., delimitează încă din 1965 (91) conținutul admisibil al polimorfului A la o concentrație maximă de 10% în produsele farmaceutice. Aceleași cerințe au fost apoi adoptate de majoritatea farmacopeelor (93, 41).

Determinarea polimorfului A al palmitatului de cloramfenicol se face în ulei de vaselină (nujol) sau KBr, fără triturare, pentru a evita transformarea formei polimorfe metastabile în cea stabilă (71).

Stearatul de cloramfenicol

Cameroni și colab. (52, 53) utilizînd termomicroscopia, difracția cu raze X, spectrometria IR și colorimetria diferențială au studiat polimorfismul stearatului de cloramfenicol (CAFS), care formează trei forme polimorfe: forma I, cristale prismatice sau tabulare, cu p.t. 97,6° (DSC) și 97–98° termomicroscopic, corespunde cu produsul cristalin, descris de Almirante și colab. (8) încă din 1960; forma II, sub formă de cristale prismatice alungite, prezintă în soluție, la 75°, o tranziție, trecînd într-un compus solid cu p.t. corespunzător formei III; forma III, sub formă de sferoliți anisotropi, iridescenți sau cristale fine isotrope aglomerate, are p.t. 93–94°.

Toate formele polimorfe ale CAFS cristalizate din topitură, se topesc la 93–94°, formînd modificăția III.

Obținerea polimorfilor a fost făcută prin următoarele metode:

a) cristalizare dintr-o soluție saturată a CAFS în solvenți organici, la temperatura ordinară, răcire la 0°, dizolvare la cald în solvenți organici și precipitarea prin adăugare de apă caldă, turnarea rapidă a soluției concentrate la 60° de CAFS în alcool metilic, într-un vas răcit la –70° și menținut apoi pe baia de apă pînă atinge temperatura de 1–2°; b) precipitare

din soluții concentrate la cald în solvenți organici hidrofili, prin tratare cu apă; c) evaporarea solvenților din soluții saturate la temperatura ordinară; d) topire la aproximativ 100° pe placa unui termomicroscop și răcire lentă la temperatura ordinară.

Spectrele IR ale F. III sînt identice, indiferent de forma lor cristalină. Spectrele IR ale F.II și F.III în nujol sînt analoage, diferențiindu-se de F.I. prin regiunea spectrală 3 600 și 3 100 cm^{-1} , 1 800 și 1 600, 1 300 și 1 040 precum și 870 și 625 cm^{-1} .

Poziția și lărgirea vibrației de valență a bandei OH a grupării de alcool secundar din spectrul F.I. indică o legătură de hidrogen intermoleculară puternică, care apare cu o intensitate inferioară și la F.III și F.II. Lungimea acestei legături OH...O ar fi de circa 2,78 Å pentru F.I., 2,91 Å pentru F.II și 2,87 Å pentru F.III.

În soluție diluată de CHCl_3 pentru toate formele polimorfe ale CAFS, banda vibrației de valență a grupării OH se găsește la 3 610 cm^{-1} față de 3 700 cm^{-1} în stare liberă.

Poziția bandei ν NH a grupării amidice indică cointeresarea ei într-o legătură de hidrogen intermoleculară a cărei energie de legătură scade în ordinea $\text{F.III} \geq \text{F.II} \gg \text{F.I}$.

Banda vibrației de valență ν CO a grupării amidice apare la 1 671 cm^{-1} pentru F.I., 1 677 cm^{-1} pentru F.II și 1 676 cm^{-1} pentru F.III, iar în soluție de 1 698 cm^{-1} .

În stare solidă banda CO a grupării ester apare la 1 743 cm^{-1} pentru F.I., 1 741 cm^{-1} pentru F.II și 1 736 cm^{-1} pentru F.III, iar în soluție la 1 732 cm^{-1} .

În zona spectrală 900 și 600 cm^{-1} F.I. prezintă benzi care pot fi utilizate la caracterizarea ei la 845 cm^{-1} , iar F.II și F.III la 862 cm^{-1} .

Diagrama solubilității indică pentru temperatura de 25° o solubilitate a F. III și F.II de 8, respectiv 3,5 ori mai mare decît aceea a F.I; F.II este forma metastabilă cu parametrii termodinamici intermediari între F.I forma stabilă și F.III metastabilă (tabelul 4.8).

Tabelul 4.8

Unii parametri termodinamici ai polimorfilor stearatului de cloramfenicol

Forma	$F_{III} \rightarrow F_x$ cal. mol^{-1}	G_T cal. mol^{-1} 298°K	310°K	$S_{T.e.u.}$ 298°K	310°K	$T_{trans.}$ °C	$S_{T trans.}$ e.u.
$F_{(III)}$	-6324(a) -3027(b)	-1196(a) - 435(b)	-990 (a) -330(b)	-17,2(a) - 8,7(b)	-17,2 -8,7	95 75	-17,2(a) - 8,7(b)

(a) Valori calculate pentru trecerea în F (I).

(b) Valori calculate pentru trecerea în F (II).

Entalpia de dizolvare a celor trei polimorfi are valorile:

$\Delta H_s(\text{F.I.}) = 19\,732 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1}$; $\Delta H_s(\text{F.II}) = 16\,435 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1}$;
 $\Delta H_s(\text{F.III}) = 13\,408 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1}$, iar $H\Delta_f(\text{F.I.}) = 16\,100 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1}$;
 $\Delta H_f(\text{F.II}) = 12\,000 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1}$ și $\Delta H_f(\text{F.III}) = 11\,000 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Modificațiile polimorfe II și III au un conținut energetic superior, o structură și o simetrie inferioară F.I, precum și o conformație moleculară mai adecvată hidrolizei enzimatică datorită grupării de alcool secundar, mai slab legată.

Viteza de hidroliză enzimatică *in vitro*, în prezența pancreatinei crește în ordinea $F.I. < F.II < F.III \text{ MeOH}$ $F.III_{EtOH} < F.III$ sub formă de microcristale fine și poate fi urmărită și în figura 4.9.

Constantele vitezei de hidroliză au valorile: $K_{F.I} = 0,046 \text{ h}^{-1}$; $K_{F.II} = 0,276 \text{ h}^{-1}$; $K_{F.III \text{ MeOH}} = 0,692 \text{ h}^{-1}$; $K_{F.III \text{ EtOH}} = 0,914 \text{ h}^{-1}$ și $K_{F.III} = 1,010 \text{ h}^{-1}$ (sub formă de microcristale fine). Viteza de hidroliză a F.III este de aproximativ 22 ori mai mare comparativ cu F.I și este invers proporțională cu dimensiunile particulelor.

Din totalitatea datelor experimentale autorii deduc că forma polimorfă III, metastabilă, cu cea mai mare viteză de hidroliză *in vitro*, cel mai redus grad de cristalinitate și simetrie, va prezenta cea mai ridicată activitate biologică *in vivo*.

Cameroni și colab. (53) au studiat cinetica tranziției în stare solidă a formelor polimorfe metastabile II și III în forma stabilă I, precum și cinetica tranziției F.II în F.III și au formulat o ipoteză privind mecanismul proceselor. De asemenea au calculat energia de activare în kcal/mol^{-1} a transformărilor și $t_{90\%}$ la 25° care au următoarele valori, indicate în tabelul 4.9.

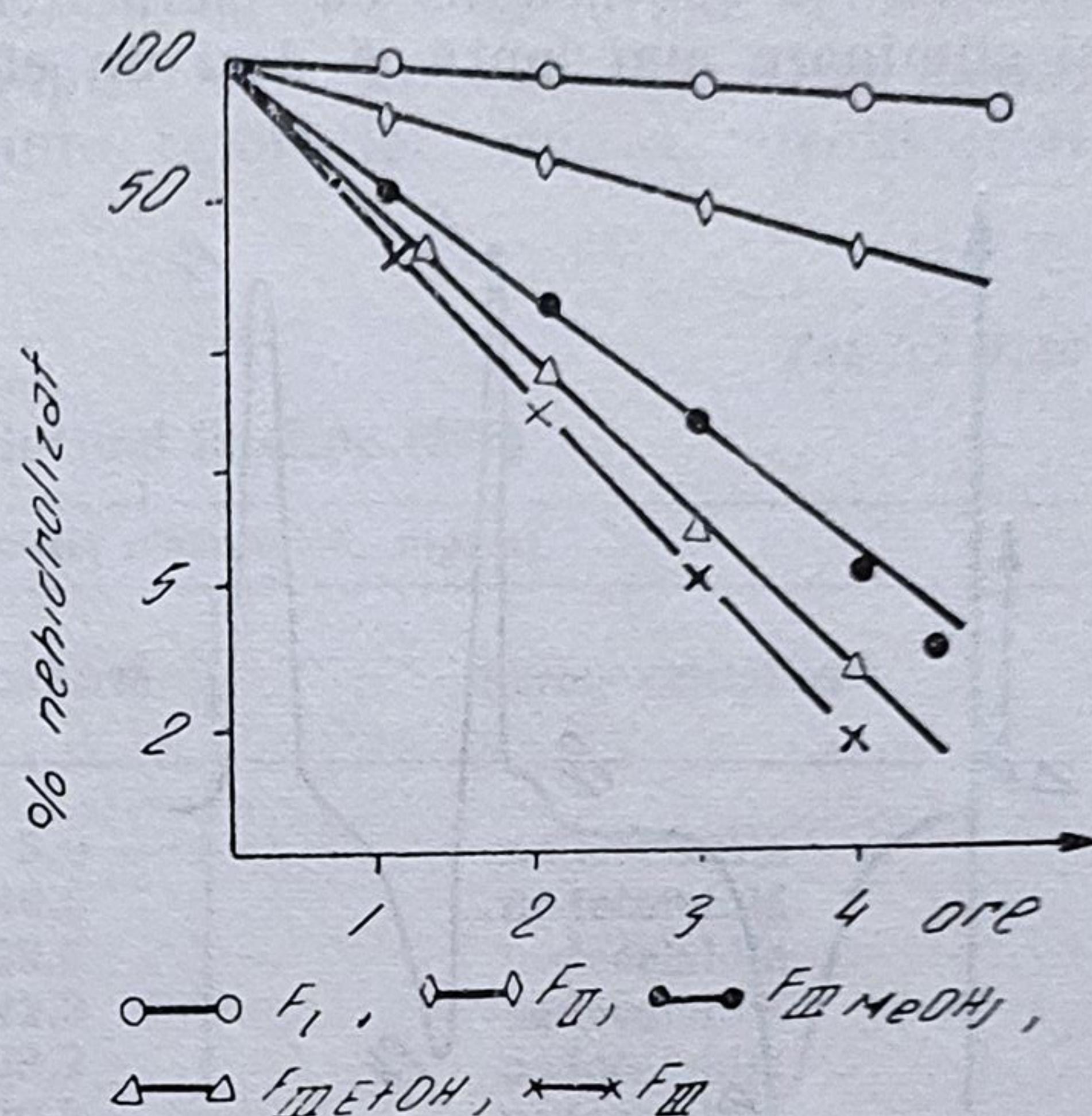


Fig. 4.9. Hidroliza enzimatică a formelor polimorfe ale CAFS.

Tabelul 4.9

Energia de activare a transformărilor 90% a polimorfilor stearatului de cloramfenicol (53)

Transformarea polimorfilor	$t_{90\%}$ la 25°	Energia de activare kcal/mol
$F_{(III)} \rightarrow F_{(I)}$	330	45,53
$F_{(II)} \rightarrow F_{(III)}$	—	69,10
$F_{(III)} \rightarrow F_{(I)}$	360	41,47

Temperatura de tranziție termodinamică a $F.II \rightarrow F.III$ este 62° , iar temperatura instantanee de tranziție $F.II$ la $F.III$, 96° .

În condiții normale de depozitare, transformările în stare solidă a formelor III, biologic activă, în forma I, stabilă, cu activitate biologică inferioară, sînt neglijabile, F.III în stare solidă, prezentînd, la temperatura ordinară, o stabilitate însemnată.

4.2.1.6. Tiamfenicolul

Tiamfenicolul sau Urbamicina, dicloro-2,2N-[hidroxi-2, hidroxiimetil-1 (metilsulfonil-4 fenil)-2 etil-1R,] 28 acetomida, este un antibiotic cu spectru larg, înrudit cu cloramfenicolul, mai toxic, dar cu o resorbție și eliminare mai lentă și deci un efect mai prelungit.

Prezintă trei forme polimorfe I cu p.t. 163—165°C stabilă II cu p.t. 139—141°C și III cu p.t. 135—136°C, nestabile (156). Produsul comercial este un amestec de cel puțin două modificări polimorfe A și B (86).

Termogramele DSC (fig. 4.10) și spectrele IR pot fi utilizate la identificare și caracterizarea lor (156, 86).

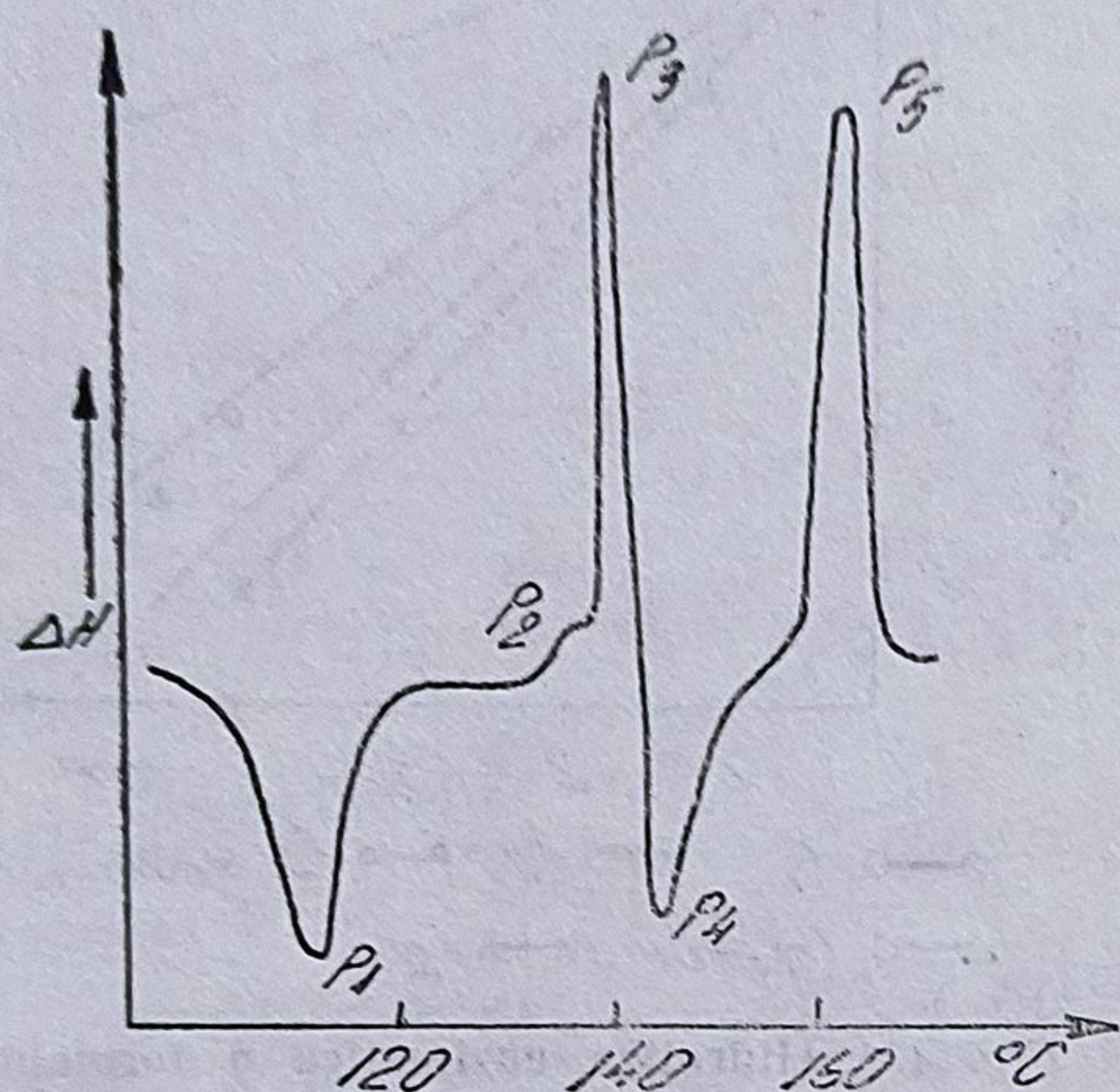


Fig. 4.10. Termograma DSC a celor 3 forme polimorfe ale tioamfenicolului.

135—138° (laurilsulfat de propionil) și 145—150° (lactobionatul); p.t. 135—140° d (estolat); Picrat p.t. 170° (106). Formează un solvat prin cristalizare din acetonă și cloroform, care pierde cu ușurință solventul la expunere la aer (248).

4.2.1.7. Eritromicina

Pulbere cristalină, higroscopică, incoloră sau alb-gălbuie, p.t. 135°, insolubilă în apă (1 : 1 000), solubilă în alcool (1 : 5), eter (1 : 5), acetonă (1 : 4), cloroform (1 : 6), pH slab alcalin; $\alpha_D^{20} = -70$ la -80 $c=2\%$ alcool absolut; Propionileritromicina

—80 la —86, $c = 1\%$ acetonă; p.t.

4.2.1.8. Novobiocina

Antibiotic cu acțiune bacteriostatică și bactericidă, descoperit în 1955 în culturile de *Streptomyces niveus* și *Streptomyces spheroides* (140), independent de trei grupe de cercetători, este un derivat de 4,7-dihidroxi-8-metil-3-amino-cumarină, legată glucozidic prin oxidrilul din poziția 7 cu o glucidă, novioza și acetalată la grupul aminic din poziția 3, cu restul p-hidroxi-metilbutenil-benzoic.

Novobiocina se prezintă atât în cristale rombice cât și sub formă de pulbere amorfă, slab gălbuie, sensibilă la lumină, cu p.t. 152—156°. Are un caracter acid și formează săruri la nivelul funcției oxidrilice de pe nucleul aromatic. Sărurile de sodiu și de calciu sînt folosite în terapeutică. Sarea de sodiu, solubilă în apă, cu pH 6,5—8,5; $\alpha_D^{20} = -28$ la -30 ($C = 2\%$ NaOHn).

Modificarea polimorfă cristalizată este puțin stabilă și puțin absorabilă în organism din care cauză nu formează concentrații sanguine apreciabile la administrare orală; este bioinactivă.

Modificația polimorfă amorfă este, în schimb, de peste zece ori mai solubilă în mediu clorhidric 0,1 n, comparativ cu cea cristalizată. Această diferență de solubilitate favorizează resorbția în mediu gastrointestinal. Astfel după o administrare la câine de 12 mg novobiocină cristalizată pe kg/corp, ea nu este decelată în plasmă, în timp ce la forma amorfă se observă o concentrație de 40,6 mg/ml, după o oră. În tabelul 4.10 se poate urmări influența formelor polimorfe asupra resorbției orale a novobiocinei la câine, în doze de 12,5 mg/kg (227).

Tabelul 4.10

Absorbția orală a novobiocinei la câine (227)

Timp de administrare ore	Concentrația plasmatică, mg/ml		
	Sarea de sodiu	Forma amorfă	Forma cristalină
0,5	0,5	5,0	nedeceabilă
1	0,5	40,6	nedeceabilă
2	14,6	29,5	nedeceabilă
3	22,2	22,3	nedeceabilă
4	16,9	23,7	nedeceabilă
5	10,4	20,2	nedeceabilă
6	6,4	17,5	nedeceabilă

Deoarece modificația polimorfă se transformă lent, în timp, în modificația polimorfă cristalizată, suspensiile de novobiocină se absorb din ce în ce mai greu și își pierd progresiv activitatea in vivo.

Din această cauză acestor suspensii li se adaugă substanțe adjuvante care măresc vîscozitatea lor, întîrziînd astfel cristalizarea novobiocinei amorfe, ca : metilceluloză, polivinilpirolidonă sau derivați ai acidului alginic. Se pot obține astfel preparate cu o stabilitate și eficacitate terapeutică corespunzătoare. Clorura de benalconiu, twenurile și lecitina măresc viteza de cristalizare.

4.2.1.9. Rifampicina

Rifampicina (Rifadin, Rimactan) este o rifamicină de semisinteză. Se prezintă ca o pulbere cristalină roșie-portocalie, cu p.t. 183—188°C. Este solubilă în metanol, cloroform, puțin solubilă în acetonă. Solubilitatea în apă la pH = 7,5 este de 0,28%, ea crește prin acidulare încît la pH = 2, solubilitatea atinge 9,95%.

Pelizza G. și colab. (235) au descris, prin analiză termomicroscopică, termodiferențială, spectrală două forme cristaline, una amorfă și 4 solvați de rifampicină. Forma polimorfă I se obține prin încălzirea formei II la 193—200°C iar forma polimorfă II este prezentă în produsele comerciale de rifampicină care au fost examinate ca atare. Forma amorfă se obține prin mărunțirea și evaporarea rapidă a unei soluții cloroformice de formă II.

Solvatul S_I (5 H₂O) se obține prin încălzirea suspensiei în alcool absolut a formei amorfe la 70—80°C, iar solvatul S_{II} (5 H₂O) se obține prin

cristalizarea din etanol-apă 1:1; solvatul S_{III} (1/9) tetrahidrofuran) este prezent în produsele comerciale iar solvatul S_{IV} (1 CCl_4) se obține prin cristalizare din CCl_4 .

Forma polimorfă stabilă este forma I și are un caracter „lipoid”. Forma II se transformă la încălzire în forma I și în forma amorfă prin mărunțire. Forma II se transformă în forma I și prin pulverizare în prezența acidului stearic la temperatura camerei sau prin încălzire cu n-octanol la aproximativ 55°C. Solvații prin mărunțire se transformă în forma amorfă. Forma amorfă la 50°C se transformă în prezența n-dodecanului sau la temperatura camerei în prezența n-octanului în forma I. La încălzire produsul co-

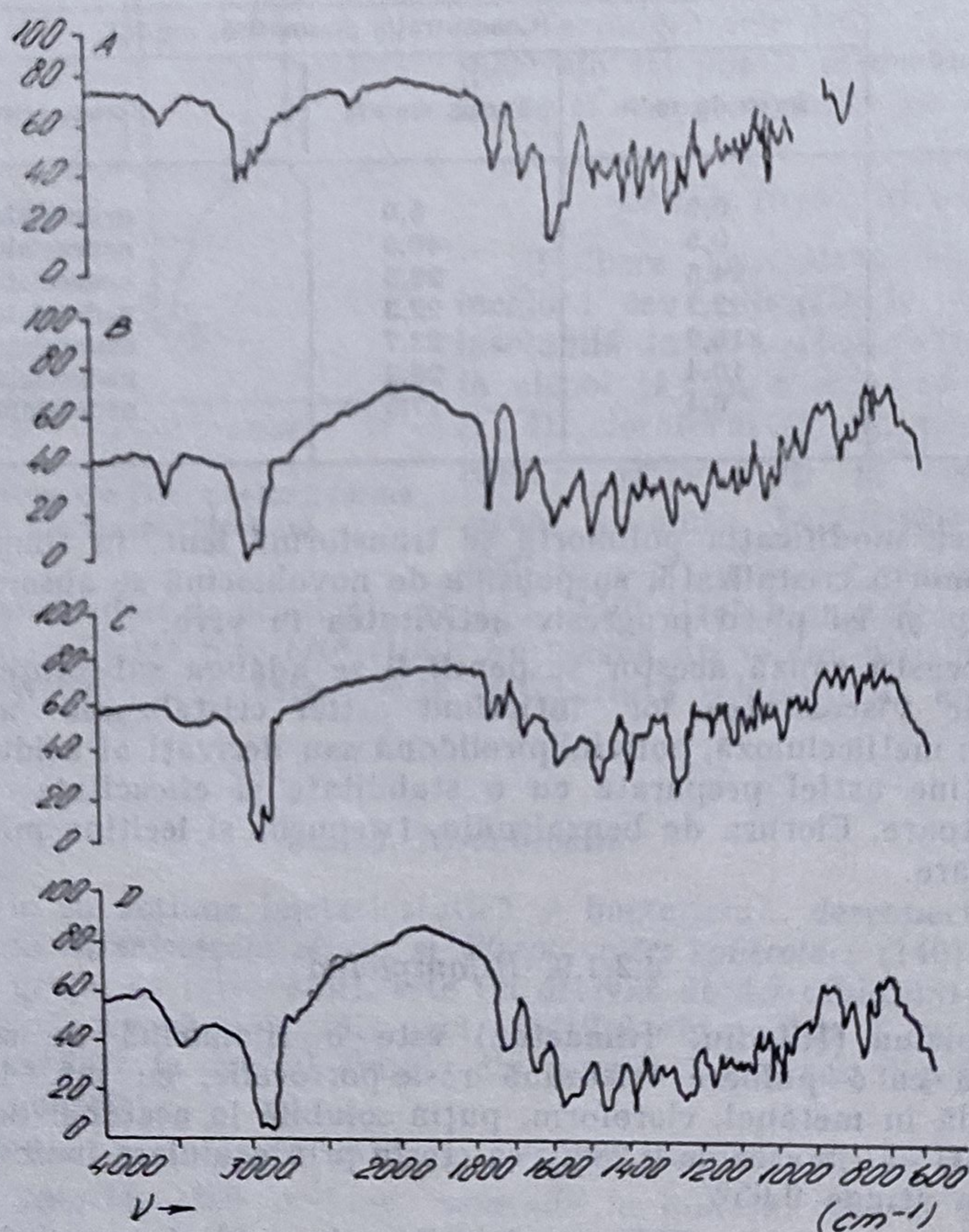


Fig. 4.11. Spectrul IR al rifampicinei: A în soluție de $CDCl_3$; B în soluția I de nujol; C forma II în nujol; D forma amorfă în nujol.

mercial la 193–200°C suferă o transformare endo-exotermă (topire-recristalizare) cu formarea formei I, care se descompune la 240°C.

Spectrele IR (fig. 4.11) ale rifampicinei în soluție de $CDCl_3$ (deuteriocloroform) indică că toate funcțiile care pot forma legături de hidrogen sînt

legate intramolecular. HOC_{21} este legat prin legături de hidrogen la HO-C_{23} , care la rândul său este legat la acetilul C_{25} . HO-C_8 este legat la HO-C_1 , care la rândul său este legat carbonilul amidic. HO-C_4 este legat la carbonilul furanonic și amida NH la azotul iminic al substituentului de la C_3 . În acest solvent rifampicina nu există ca o sare internă așa cum este în apă. Spectrul IR al formei I indică că în acest cristal, HO-C_{23} nu este legat prin legătură de hidrogen la grupa acetil C_{25} și că molecula nu interacționează prin legături de hidrogen, ci prin dispersie și forțe dipolare. Spectrul IR al formei II indică că legăturile intramoleculare între HO-C_4 și carbonilul furanonic și HO-C_1 și carbonilul amidic nu sînt posibile. Spectrul IR al formei amorfe poate fi considerat a fi suma spectrelor formei I și compusului în soluție de CDCl_3 . Sarea amorfă poate fi considerată ca datorîndu-se coexistenței moleculelor în două conformații diferite ale grupei acetil, care previne formarea unei forme cristaline ordonate.

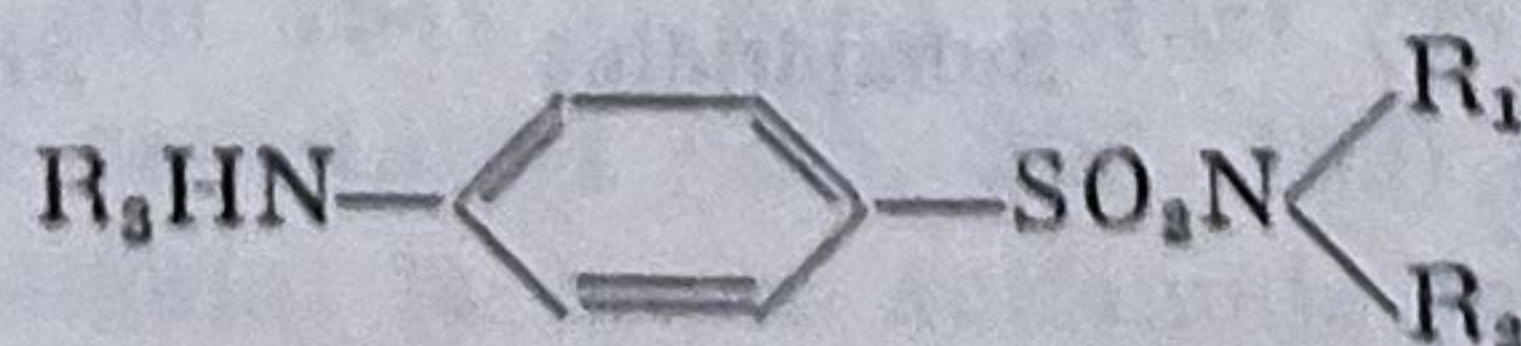
La încălzire solvatul I suferă două fenomene endoterme, primul corespunde la evaporarea apei absorbite fizic, iar al doilea la $140-160^\circ\text{C}$ la eliberarea apei de cristalizare care duce la distrugerea rețelei cristaline. Spectrul IR al acestei forme indică lipsa legăturii de hidrogen dintre HO-C_{23} și grupa acetil. La încălzire solvatul II suferă două transformări endoterme, unul la 98 și 115°C , care corespunde pierderii de apă și altul la 165°C care corespunde topirii. Pierderea de apă nu produce modificarea habitusului cristalin dar produce o nouă rețea care topește cu un consum mai mic de energie. Această comportare se explică considerînd solvatul a fi un compus de incluziune. Spectrul IR indică lipsa legăturii de hidrogen dintre HO-C_{23} și grupa acetil și dintre HO-C_4 și carbonilul furanonic, iar noua formă cristalină obținută după îndepărtarea apei, prezintă legături de hidrogen între HO-C_4 și carbonilul furanonic și HO-C_1 și carbonilul amidic. La încălzire solvatul III suferă o transformare endotermică la $153-163^\circ\text{C}$, cu o pierdere în greutate datorită eliberării tetrahidrofuranului, însoțită de trecerea într-o masă amorfă care topește la 183°C . Spectrul IR indică lipsa legăturii de hidrogen dintre gruparea acetil și HO-C_{23} .

La încălzire solvatul IV suferă o transformare endotermică la $150-159^\circ\text{C}$ cu o pierdere în greutate datorită pierderii solventului, însoțită de transformarea rețelei cristaline într-o stare amorfă. Spectrele IR ale solvaților I, II, III și IV indică, că moleculele există sub forma de sare internă

4.2.2. Sulfamide

4.2.2.1. Generalități

În clasa substanțelor chimioterapice antibacteriene un loc însemnat îl ocupă sulfamidele, introduse în terapeutică de către Domak în 1933 (82). Ele sînt active față de bacterii gram pozitive, gram negative, față de actinomicete și virusuri mari. Prezintă formula generală:



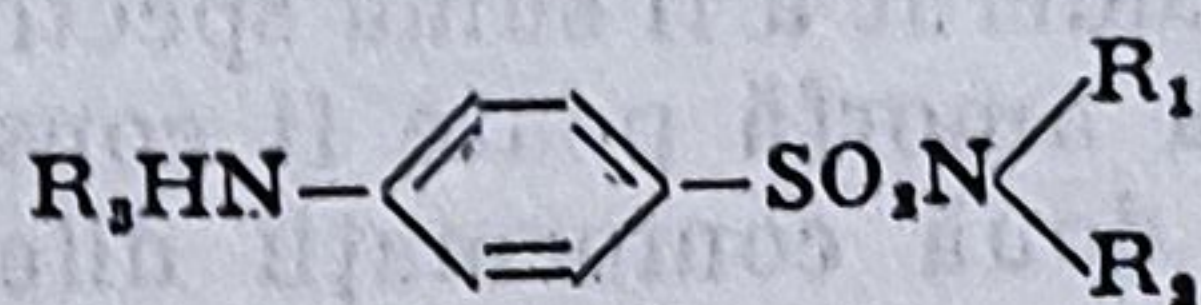
unde R_1 și $\text{R}_2 = \text{H}$ sau rest acil, iar $\text{R}_3 = \text{heterociclu}$.

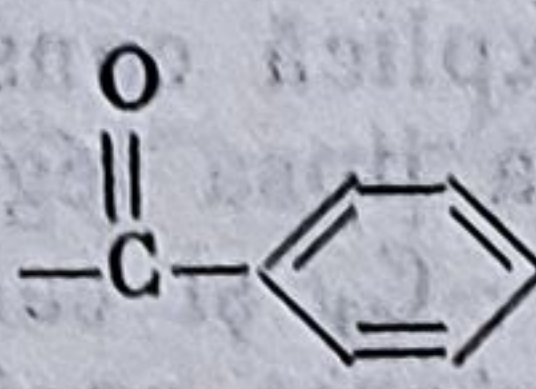
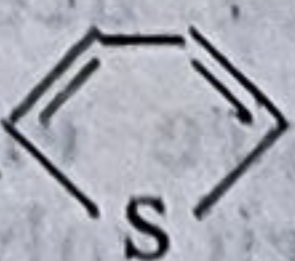
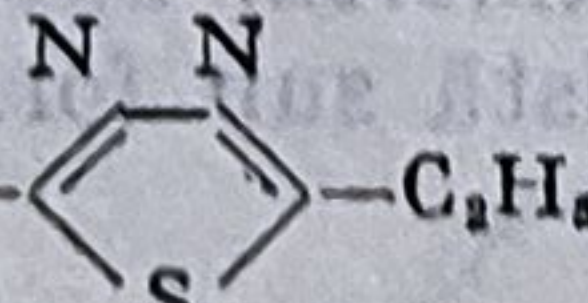
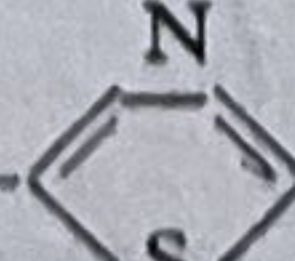
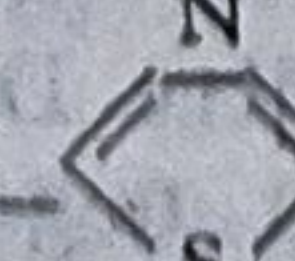
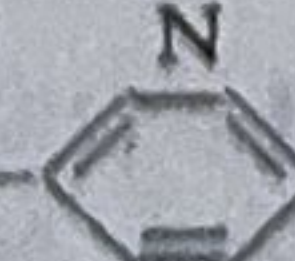
În clasa sulfamidelor polimorfismul este la fel de răspândit ca și în clasa hormonilor steroizi. Interconversiunea reproductibilă a diferitelor forme polimorfe ale acestora este însă mai greu de realizat, comparativ cu hormonii steroizi și poate fi făcută prin recristalizare, încălzire, topire, suspendare în apă, pulverizare etc.

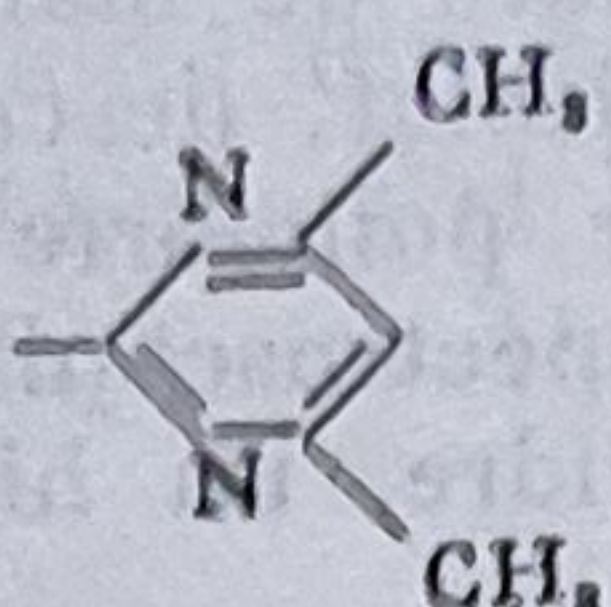
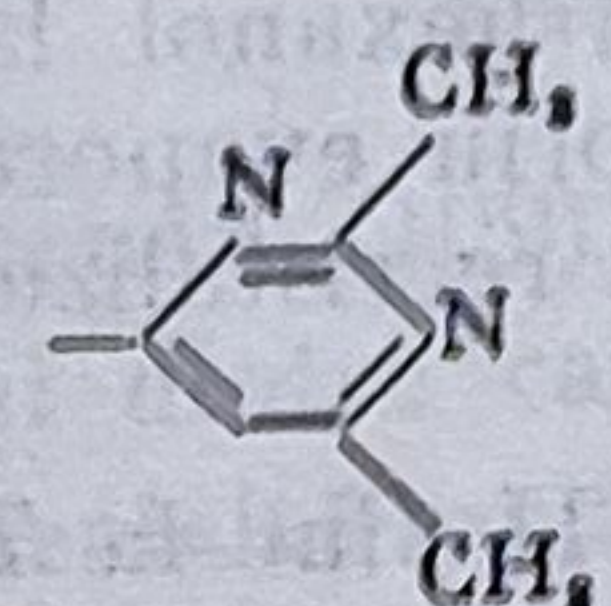
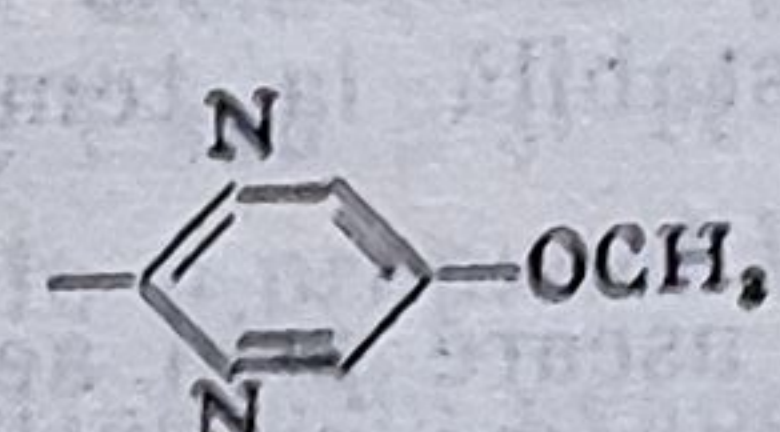
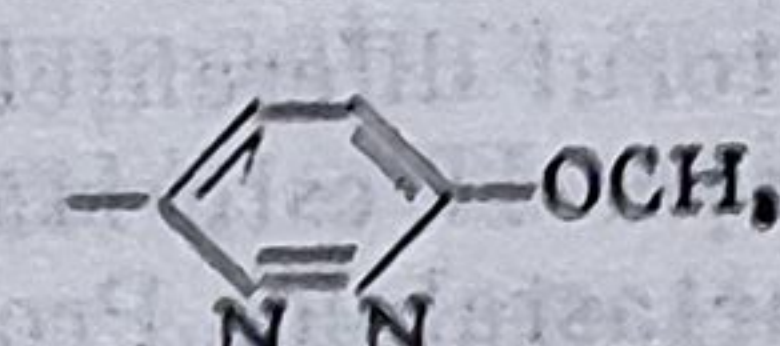
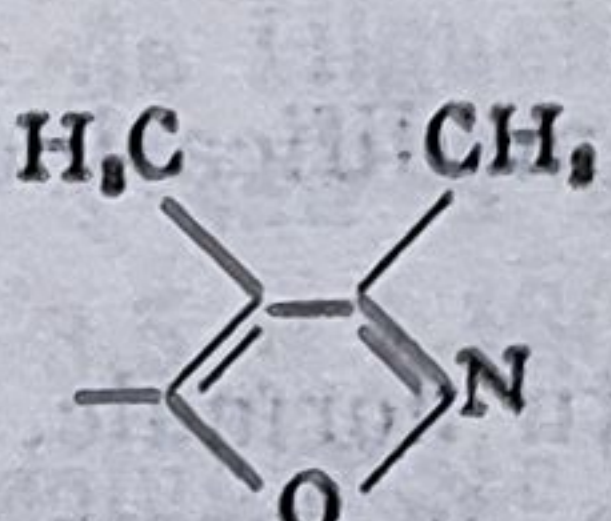
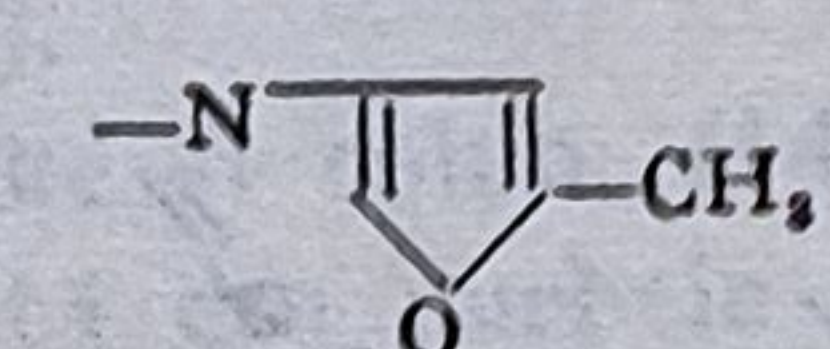
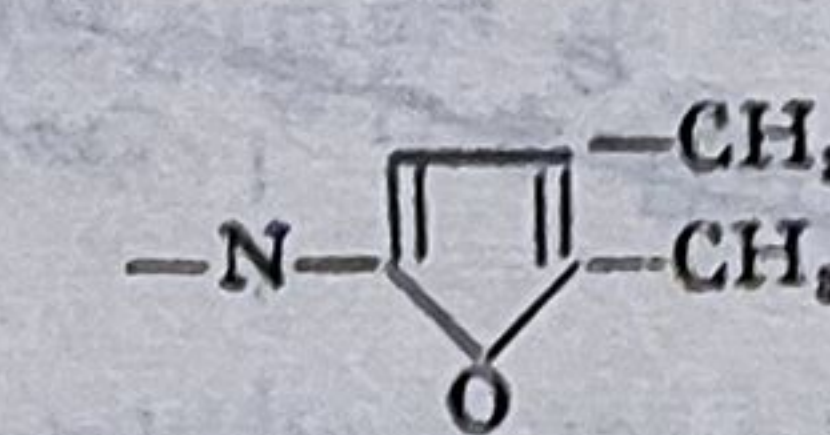
În tabelul 4.11 se poate urmări incidența polimorfismului în această clasă de substanțe medicamentoase.

Tabelul 4.11

Polimorfismul sulfamidelor



R_2	R_1	R_2		Pres- curtare	Forme polimorfe	p.t. °C
1	2	3	4	5	6	7
H	H	H	Sulfanilamidă	SA	3	
H	H	COCH ₃	Sulfacetamida sodică	SCA	3	
			Sulfabenzamidă	SBA	4	I 181 ; III 82 ; III 181 ; IV 182
H	H	NH	Sulfaguanidină	SG	5	I 191 ; II 191 ; III 191 ; IV 192 ; V 191
H	H	-C-NH ₂				
H	H		Sulfatiazol	ST	4	I, II 200-202 ; III 173-175
H	H		Sulfacetidol	SE	2	I 187 ; II 188 ;
HOOC-(CH ₂) ₂ CO-NH-	H		Succinil-sulfatiazol	SST	5	
COOH -CO-NH-	H		Ftalil-sulfatiazol	FST	2	
H	H		Sulfapiridină	SP	6	I 192 ; II 191 ; III 189 ; IV 191 ; V 191 ; VI 191

1	2	3	4	5	6	7
H	H		Sulfametazina (Sulfadimidina) Sulfametazina sodică	SMT SMT Na	2 7	I 197; II 196;
H	H		Sulfisomidina (Sulfadimetina)	SIM	2	
H	H		Sulfametoxidiazina (Sulfametina)	SMD	4	I 212 (α) III 197 (β) I, II, III 212–214
H	H		Sulfametoxipiridazina	SMP	3	I 180; II 180; III 180
H	H		Sulfisoxazol (Sulfafurazol)	SIX	2	I 196; II 196
H	H		Sulfametoxazol	SMX	3	I, II, III 190
H	H		Sulfadimetiloxazol (Sulfamoxol)	SDMC	2	I 205–211 II 188–195
CH ₃	H	—OC—NH—C ₂ H ₅	Tolbutamida	TA	2	I 127–128; II 126–128

Prima indicație privind polimorfismul sulfamidelor datează încă din anul 1938 când Zyp (292), urmărind la microscop cristale de sulfamidă, separate prin recristalizare din soluție apoasă, a arătat că ele prezintă mai multe forme cristaline.

Cercetări efectuate din 1941 și pînă astăzi (287) în această clasă de substanțe de mai mulți cercetători (285, 296, 192) au permis descrierea și caracterizarea polimorfismului la multe sulfamide indicate în tabelul 4.10.

Kuhnert-Brandstätter și Wunsch (159) au indicat prezența polimorfismului la 60% din cele 50 sulfamide studiate cu ajutorul termomicroscopiei.

4.2.2.2. Sulfanilamida (SA)

Polimorfismului sulfanilamidei, pus în evidență cu ajutorul difracției razelor X încă din 1941 (285, 287), a fost studiată de mai mulți cercetători (296, 192, 15, 132, 193, 194, 184), care au izolat, descris și caracterizat, prin diferite metode fizico-chimice, trei forme polimorfe ale SA.

Utilizând termomicroscopia diferențială și spectroscopia IR, Burger (43) descrie în 1973 trei modificări polimorfe anhidre, un hidrat și un solvat metanolic al sulfanilamidei.

Forma I cu p.t. 164,5 cristalizează din 1-hexanol la 90°; este enantiotropă cu forma II, cu p.t. 156°, obținută prin evaporarea soluției 95% la 40°, și cu forma III cu p.t. 153°, izolată prin recristalizare dintr-o soluție în etanol la 30°.

Temperaturile de tranziție a formelor I și II sînt la 75°, respectiv 95°, iar căldura de tranziție I în II de 400 ± 6 cal./mol, iar a formei I în III de $493 \pm 0,0093$ cal./mol. Forma I este stabilă la temperaturi ridicate, forma II este monotropă cu forma III.

Junginger (138) a utilizat procedeul de uscare prin aerosolizare pentru obținerea a trei modificări polimorfe ale sulfanilamidei dintr-o soluție metanol-apă, pe care le-a caracterizat cu ajutorul diferenței razelor X, ATD și a microscopiei electronice Raster. Modificarea II este stabilă la temperaturi ridicate, iar modificările I și II sînt metastabile. Produsul de aerosolizare este modificarea I.

Viteza de solubilitate, inițial superioară la modificările I și III, metastabile, se nivelează într-un timp scurt.

După o depozitare timp de 3 luni, în condiții normale, nu s-a observat nici o transformare a formelor I, III metastabile, în forma II, stabilă. Prin

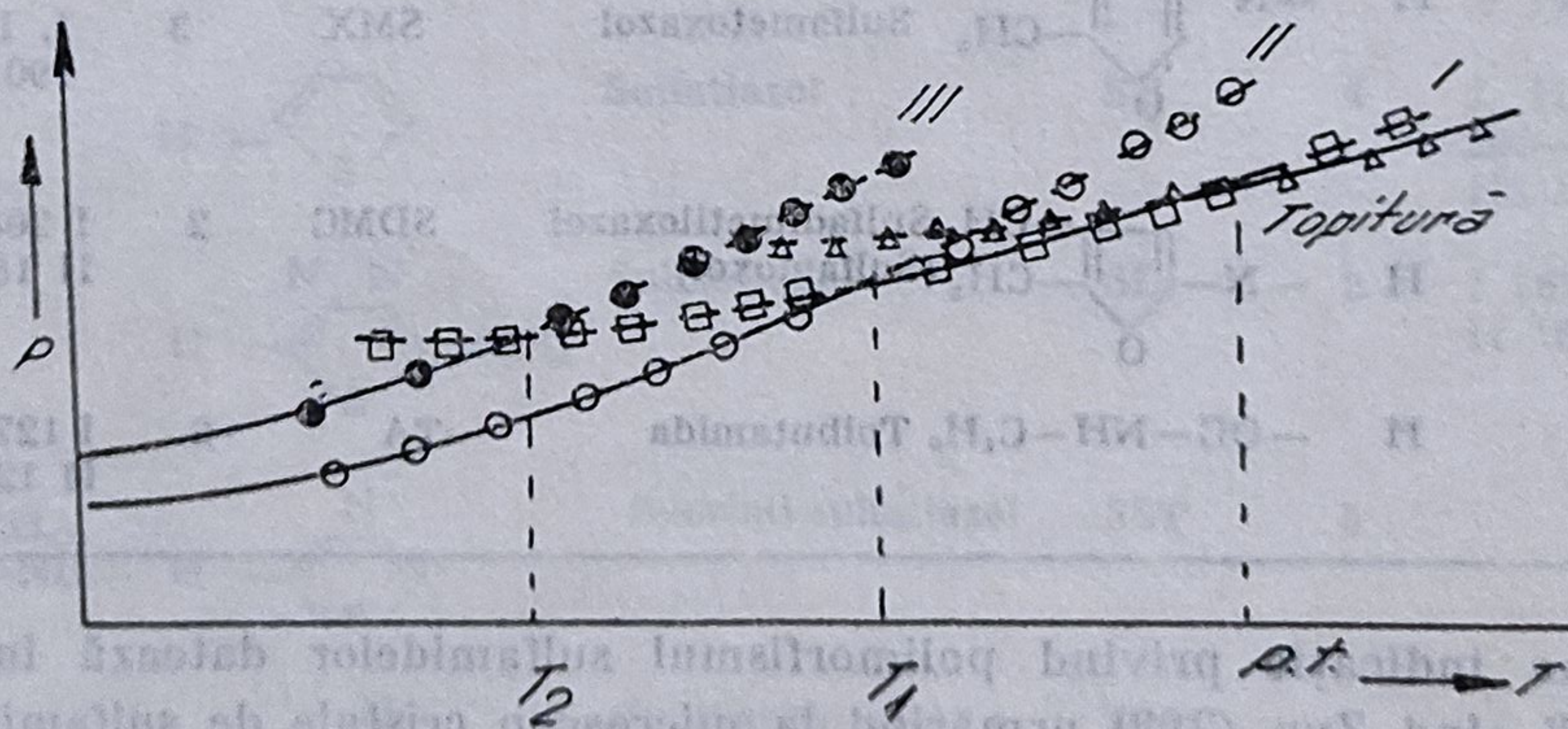


Fig. 4.12. Diagrama presiune-temperatură a polimorfilor I, II, III ai sulfanilamidei.

mărunțirea produsilor de aerosolizare într-o moară coloidală s-a ajuns la stabilirea unui echilibru de modificare tribomecanic, care conține 99% modificarea II și 5% modificarea I.

Diagrama presiune-temperatură a polimerilor I, II, III ai sulfanilamidei este indicată în figura 4.12.

Se observă că modificarea III este monotropă față de I și II care sînt enantiotrope. Modificarea II poate fi transformată în I prin aport de căldură, aceasta (I) prin depozitare sub temperatura T_1 sau prin prelucrare mecanică poate fi transformată din nou în II. Între T_1 și T_2 modificarea II reprezintă forma stabilă, iar I și II forme metastabile. Peste temperatura T_1 este stabilă modificarea I, iar II și III sînt metastabile.

4.2.2.3. Sulfatiazolul (ST)

Grove și Keenan (109) au descris în 1941 două modificări polimorfe ale sulfatiazolului dintre care una suferă un proces de tranziție la 175° și are p.t. 202° , iar cealaltă modificare se topește fără tranziție, la 202° . Miyazaki (215) a descris a treia formă polimorfă a sulfatiazolului.

Modificațiile I sau β și II sau α pot fi obținute prin cristalizare dintr-o soluție saturată în n-propanol la 80° , respectiv la temperatura camerei (109). Forma III se obține prin evaporarea lentă a unei soluții diluate de hidroxid de amoniu la temperatura ordinară (112).

Milosovich (214) a determinat viteza de dizolvare și căldura de tranziție a două modificări polimorfe ale ST utilizînd o variantă a metodei solubilității folosită anterior de Higuchi și alți cercetători (121).

Modificarea I sau β este metastabilă și are o solubilitate în apă de 634 mg/l la pH 3,5 și 1 130 mg/l la pH 7,3, comparativ cu forma II sau α , stabilă, a cărei solubilitate este mult inferioară, 361 mg/l, respectiv 628 mg/l la pH 7,3 (157).

După Kanke și colab. (142) solubilitatea în apă a formelor polimorfe ale ST, calculată din curbele de solubilitate la temperaturi cuprinse între $25-49^\circ$ se poate urmări în tabelul 4.12.

Tabelul 4.12

Solubilitate în apă a formelor α și β ale sulfatiazolului (142)

$^\circ\text{C}$	α -ST g/l	β -ST g/l
25	0,465	0,840
30	0,594	1,100
35	0,790	1,367
40	1,040	1,690
45	1,350	2,115
49	1,683	2,544

Simonelli și colab. (265) au arătat că viteza de dizolvare aparentă a formei I a ST este egală cu cea a formei II, care în soluție se transformă, monotrop, în forma I. Adăugarea de polivinilpirolidonă în timpul preparării soluției împiedică această transformare.

Deoarece determinarea solubilității formei metastabile a sulfatiazolului în soluție apoasă este greu de efectuat din cauza transformării lui în formă stabilă, Kanke și colab. (142) au folosit la determinarea solubilității formelor polimorfe ale ST, un amestec pulverizat al acestor sulfamide cu pulbere de policlorură de vinil (PCV) comprimate sub formă de discuri. Ei au obținut

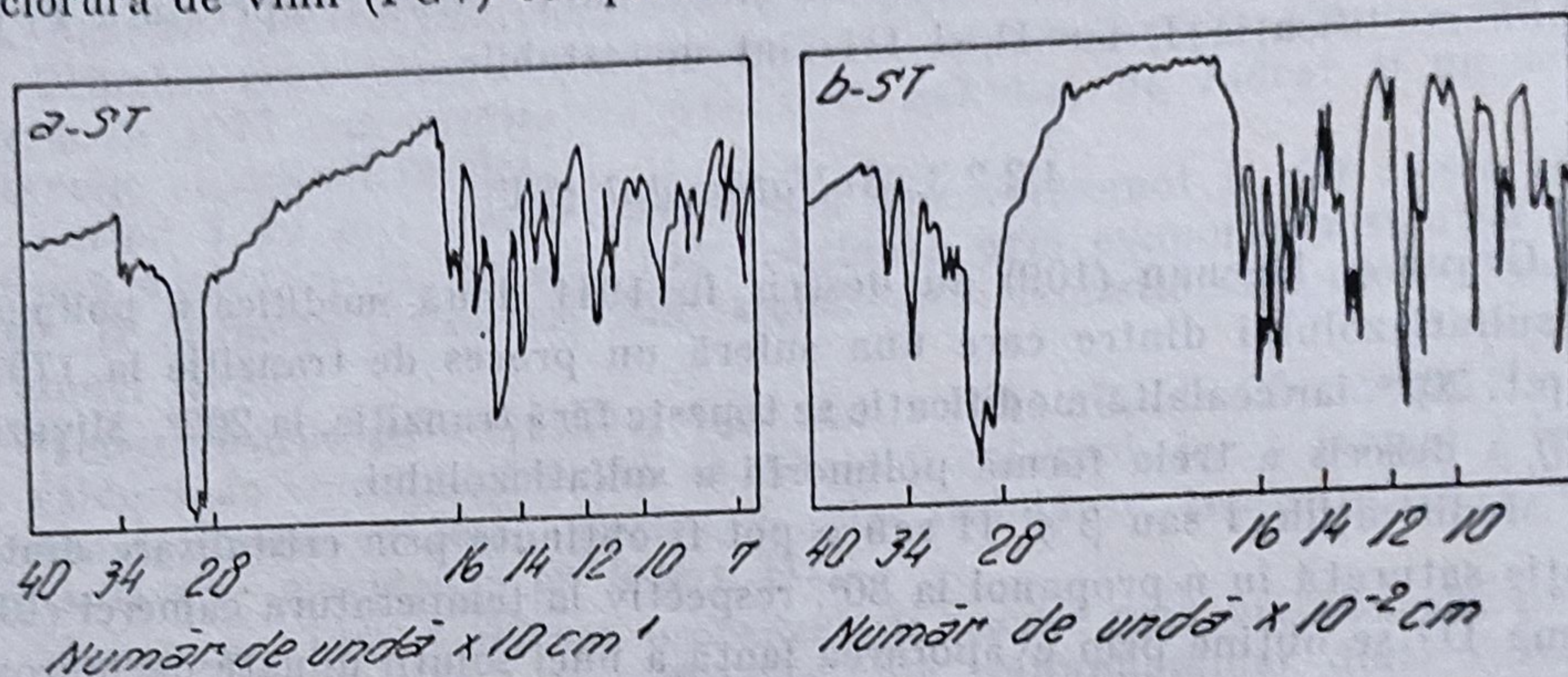


Fig. 4.13. Spectrul R al polimorfilor sulfatiazolului (nujol).

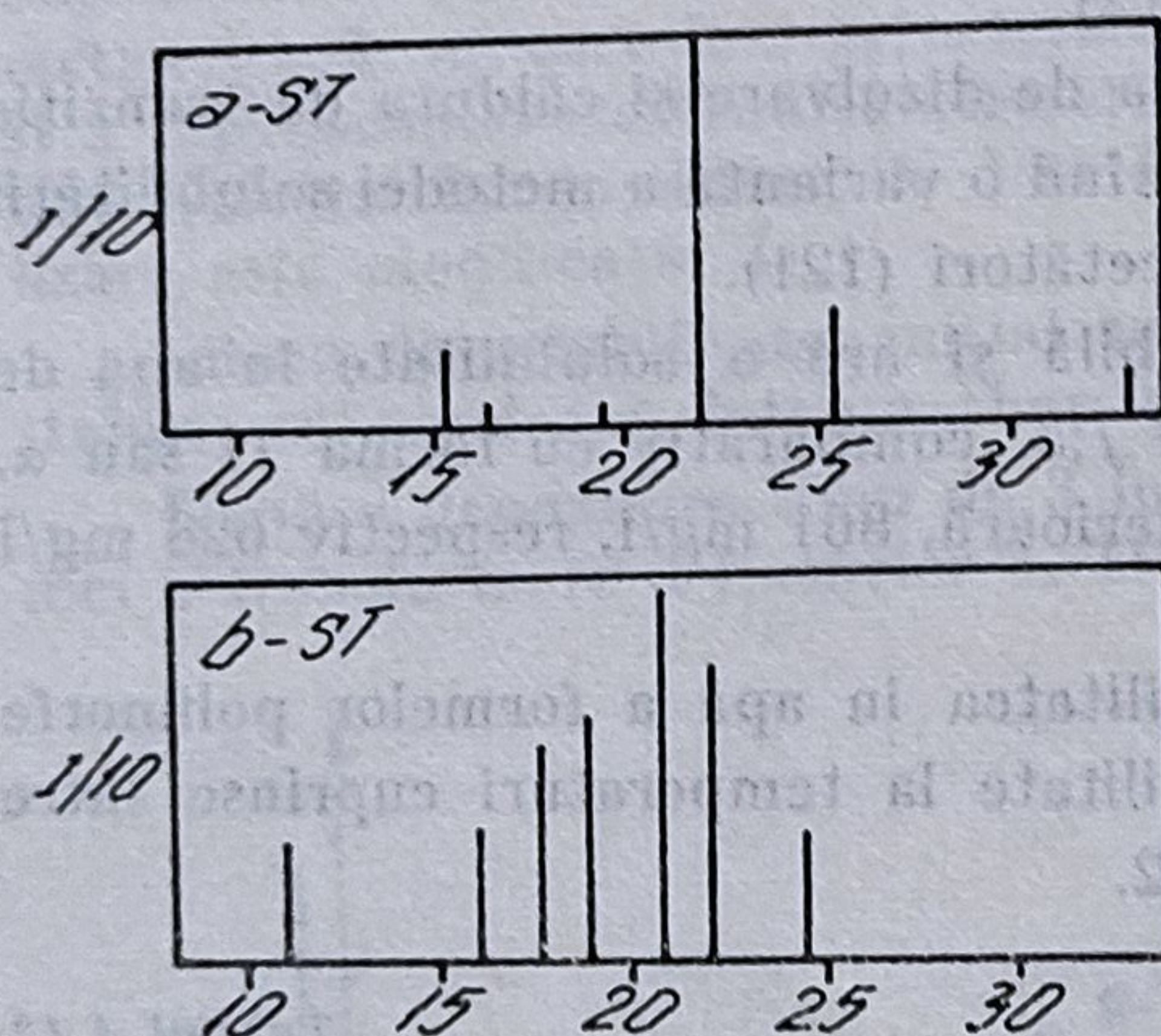


Fig. 4.14. Difrakția razelor X la polimorfii sulfatiazolului.

următoarele valori ale solubilității 479,2 mg/l pentru α -ST și 819 mg/l pentru β -ST, valori comparabile cu cele indicate în tabelul 4.11.

Autorii citați (142) au determinat și temperatura și căldura de tranziție a formelor α și β ale ST, obținând valorile de 102,7° respectiv 1,70 kcal/mol. utilizând metoda măsurării vitezei de dizolvare, respectiv $1,63 \pm 0,07$ kcal/mol. utilizând DSC.

Energia de activare la dizolvare a formelor α și β ale sulfatiazolului au valorile 7,18 kcal/mol, respectiv 7,22 kcal/mol.

Temperatura și căldura de tranziție a modificaliilor polimorfe ale sulfatiazolului au fost determinate și de alți autori utilizând DTA și DSC (110) (220).

Spectrele IR și cele de difracție ale razelor X ale formelor α și β ale sulfatiazolului prezintă deosebiri destul de însemnate, așa cum se poate constata din figura 4.13 și 4.14.

Chiou (65) a studiat, cu ajutorul DTA și metoda tubului capilar, diagrama de fază a amestecurilor binare sulfatiazol I — uree și sulfatiazol II

— uree; ele prezintă puncte eutectice diferite. Solubilitatea lor reciprocă în stare solidă sub formă de dispersii solide a fost confirmată cu ajutorul DTA și difracția razelor X. Deoarece procentul de dizolvare in vitro a unui amestec eutectic care conține 52% în greutate sulfatiazol se modifică mult, acest fapt prezintă o semnificație clinică care nu trebuie deloc neglijată. Astfel cantitatea de sulfatiazol care se dizolvă într-o soluție solidă de uree este de 700 ori mai mare decât în cazul componentului pur.

Kruger și Gafner (153) au determinat structura cristalină a modifațiilor polimorfe I, II și III ale sulfatiazolului, obținând datele indicate în tabelul 4.13.

Tabelul 4.13

Constante fizice și cristalografice ale formelor polimorfe ale sulfatiazolului (153)

Forma polimorfă	I	II	III
p.t. °C	200—202	200—202	173—175
puncte de tranziție °C	—	173—175	—
habit.	bastonașe alungite	prisme hexagonale	plăci hexagonale
grup spațial	$P_{21/n}$	$P_{21/c}$	$P_{21/c}$
a (Å)	10,554(5)	8,235(4)	17,570(a)
b	13,220(7)	8,550(4)	8,574(4)
c	17,050(8)	15,558(8)	15,583(8)
$\beta(^{\circ})$	108,06	93,67	112,93
D Z	8	4	8
D_m (g·cm ⁻³)	1,50	1,55	1,57
D_c (g·cm ⁻³)	1,499	1,550	1,567

În figurile 4.15, 4.16 și 4.17 se pot urmări legăturile de hidrogen existente în formele polimorfe I, II și III ale sulfatiazolului, după autorii citați (153).

Junginger (138) utilizând procedeul de uscare prin aerosolizare (3—5) a obținut prin aerosolizarea sulfatiazolului comercial dintr-o soluție metanol-apă, 3 forme polimorfe, pe care le-a caracterizat cu ajutorul difracției razelor X, ATD și microscopiei electronice Raster. Datele ATD indică o transformare endotermă a modifației II în I la 163°C; la 173°C are loc transformarea modifației III în I, modifația III topindu-se parțial; vârful de la 200°C reprezintă p.t. al modifației, stabilă la temperatură ridicată.

Produsul de aerosolizare corespunde formei I, metastabile; produsul comercial, utilizat ca substanță de referință pentru modifația I, la încălzire la 170°C, timp de două ore, a fost transformat în forma stabilă la temperatură înaltă.

Produsul de măcinare al modifației I de aerosolizare într-o moară coloidală conține în proporție de 65% produsul comercial, iar acesta prin măcinare se transformă în proporție de 35% în modifația I.

Viteza de dizolvare a produsului aerosolizat (modifația I) și a produsului comercial, măcinat până la stabilirea echilibrului de transformare tribomecanic nu indică diferențe semnificative. Entalpiile de dizolvare ΔH_s .

în kcal/mol, ale modifcției I și ale produsului comercial au valorile: $0,277 \pm 0,003$; $1,685 \pm 0,005$; $1,191 \pm 0,008$ respectiv $1,198 \pm 0,008$.

Kuroda și colab. (186) au urmărit relația între tranzitul și absorbția gastrointestinală a două forme polimorfe I și II ale sulfatiazolului, pe care le-a caracterizat cu ajutorul spectrelor IR, difracției razelor X și a compor-

Fig. 4.15. Legături de hidrogen la modifi-
cația I a ST.

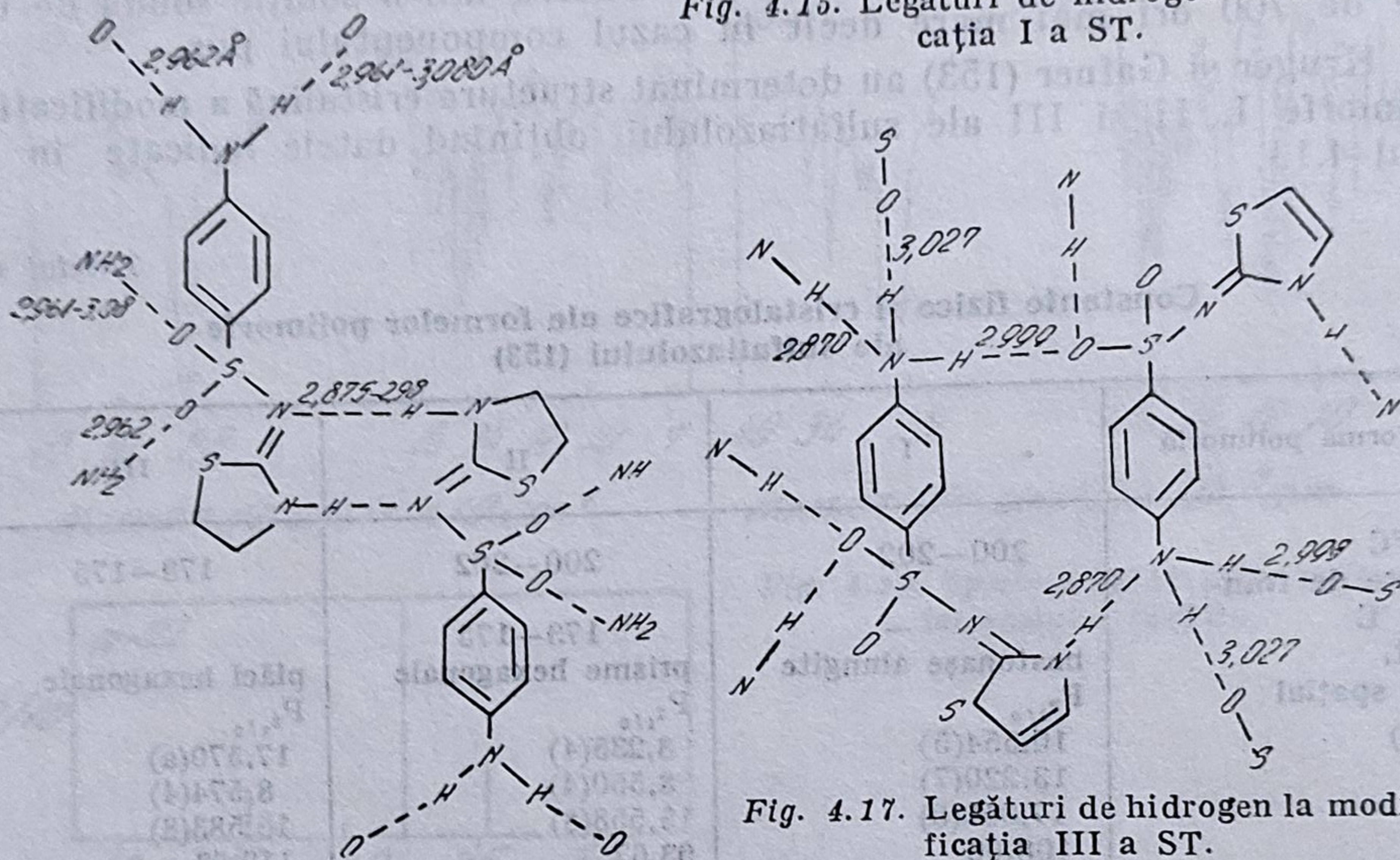


Fig. 4.17. Legături de hidrogen la modi-
ficația III a ST.

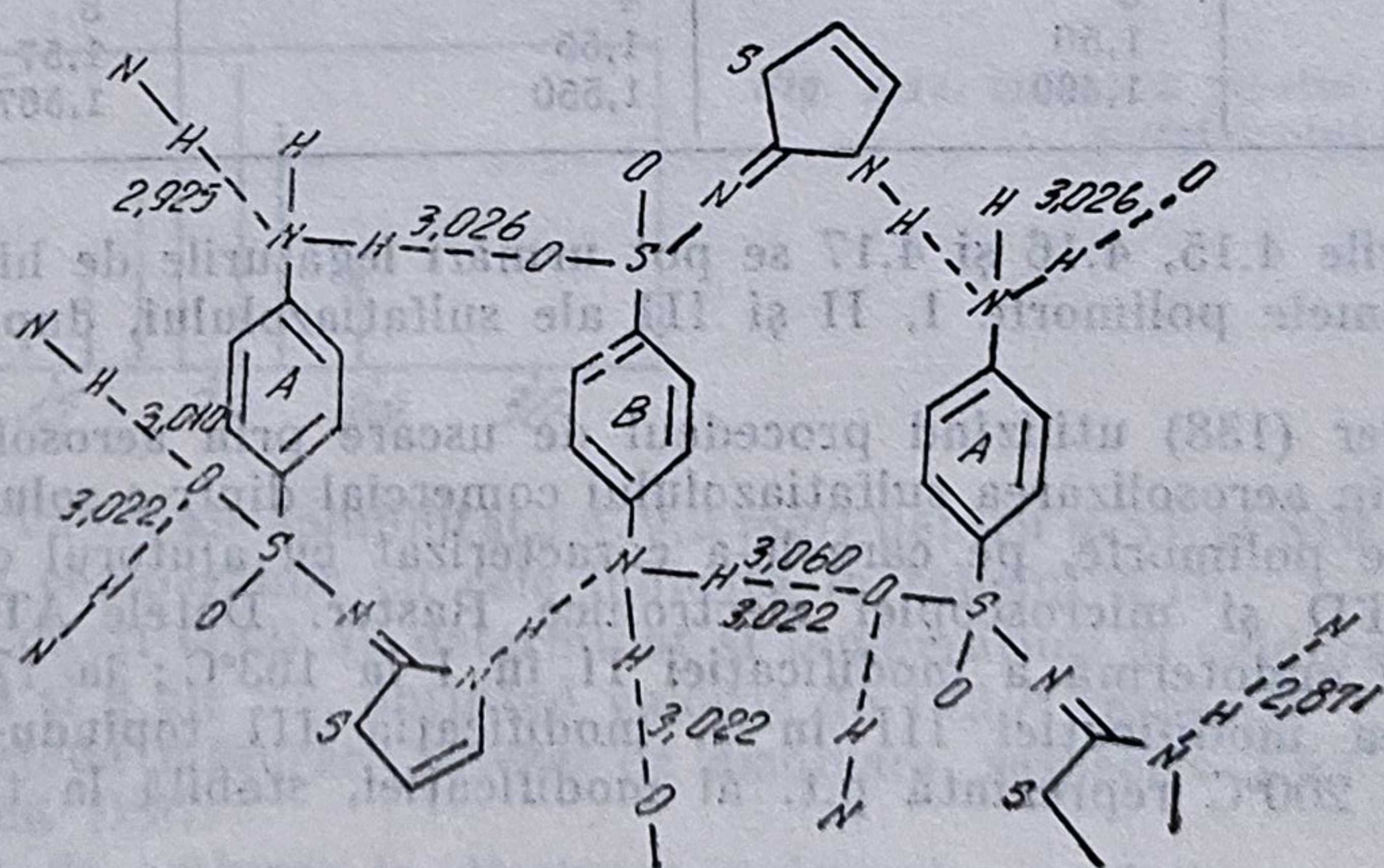


Fig. 4.16. Legături de hidrogen la modifi-
cația II a ST.

tării termice (DSC). Administrate sub formă de suspensie per oral și intra-duodenal la iepuri, autorii au constatat o concentrație serică superioară la polimorfii II, care are o eficacitate terapeutică superioară polimorfii I. Gelatina în concentrație 0,1% favorizează transformarea formei II în I.

Aceiași autori (187) au urmărit la iepuri absorbția rectală a formelor polimorfe I și II, ale sulfatiazolului administrat sub formă de supozitoare în PEG 4000 și Witepsol H₁₈. Biodisponibilitatea este afectată de bază de supozitoare și forma polimorfă, fiind superioară formei II.

Mesley și Houghton (207) utilizând spectroscopia IR au studiat 18 sulfamide utilizate în terapeutică, indicând prezența următoarelor modificări polimorfe: ftalilsulfatiazol 2, succinilsulfatiazol 5, sulfacetamidă sodică 3, sulfadimidina 2, sulfadimidina sodică 7, sulfaguanidina 5, sulfametoxidiazina 7, sulfametoxipiridazina 3, sulfanilamida 3, sulfapiridina 7, sulfasomidina 2 și sulfatiazolul 4.

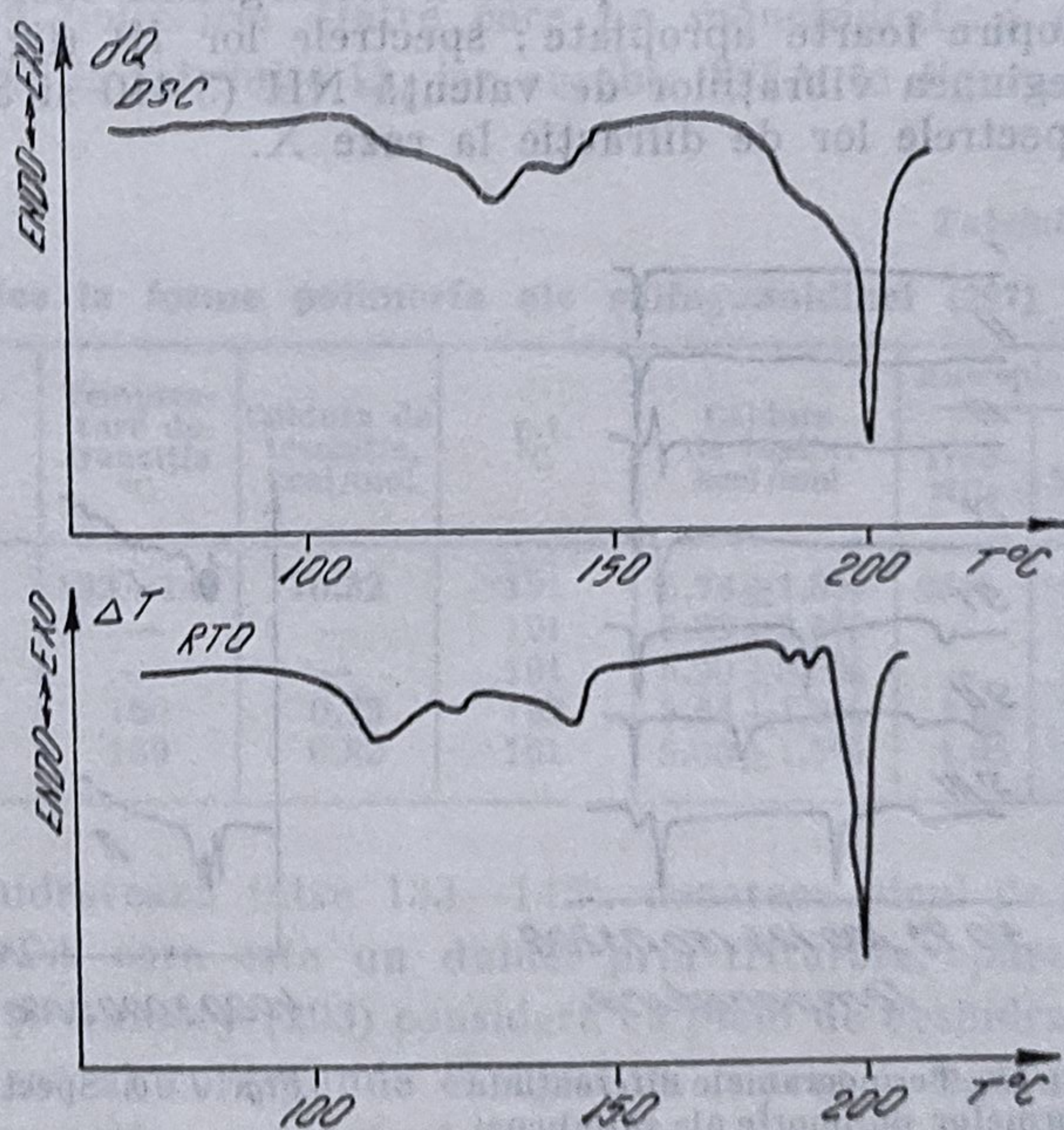
Obținerea lor a fost făcută prin evaporare la sec direct sau pe baie de apă a soluțiilor apoase, etanolice, metanolice, acetonice sau cloroformice, precipitare din soluții alcaline prin adăugare de acizi sau invers, sau prin încălzire la 40°.

Autorii recomandă pentru fiecare din sulfamidele studiate, un anumit mod de cristalizare în vederea determinării spectrului IR în nujol sau discuri cu bromură de potasiu.

4.2.2.4. Succinilsulfatiazolul (SST)

Polimorfismul SST, produs oficial în multe farmacopei, a fost studiat de mulți cercetători (112, 207, 221, 202, 11, 222, 293), care au izolat, descris și caracterizat un număr de forme anhidre, hidratate sau solvați, care variază de la două (112, 202) la cinci (207) sau chiar șase (221).

Fig. 4.18. Curbele ATG și DSC ale succinilsulfatiazolului.



Formele anhidre au o solubilitate superioară și o mai bună absorbție în tractul intestinal (257). Solvații la încălzire trec într-o formă amorfă. Astfel curbele ATG și DSC ale solvatului etanolic indică mai multe transformări endoterme între 100–150°C: desolvatarea, tranziția și topirea, cu transformare într-o formă amorfă care se topește la 200°C (fig. 4.18).

4.2.2.5. Sulfabenzamida (SBA)

Prezintă patru forme polimorfe și trei solvați cristalizați (S) ale căror date termice, determinate de Yang și Guillory (293), sînt trecute în tabelul 4.14.

Tabelul 4.14

Constante fizico-chimice ale formelor polimorfe ale sulfabenzamidei (293)

Formă polimorfă	Recristalizat din	Temperatura de tranziție, °C	p.t. °C	Căldura de topire kcal/mol	Entropie de topire e.u.
I	metanol	—	181	$6,42 \pm 1,1\%$	14,1
II	etanol	—	182	$6,39 \pm 1,5\%$	14,0
III	apă	endo 172, 173 exo 176	181	$6,99 \pm 2,4\%$	15,4
IV	isobutanol și încălzire la 96°	173	182	$5,79 \pm 1,5\%$	12,7
S I	n-butanol	71, 119	181	$6,06 \pm 1,6\%$	13,3
S II	n-pentanol	58, 80, 143	182	$6,18 \pm 2,2\%$	13,6
S II	isobutanol	77, 108, 172	181	—	—

Polimorfii I și II prezintă termograme identice (fig. 4.19) și entropii de topire foarte apropiate; spectrele lor IR (fig. 4.20), prezintă deosebiri în regiunea vibrațiilor de valență NH ($3\,410$ și $3\,320\text{--}3\,250\text{ cm}^{-1}$), cît și în spectrele lor de difracție la raze X.

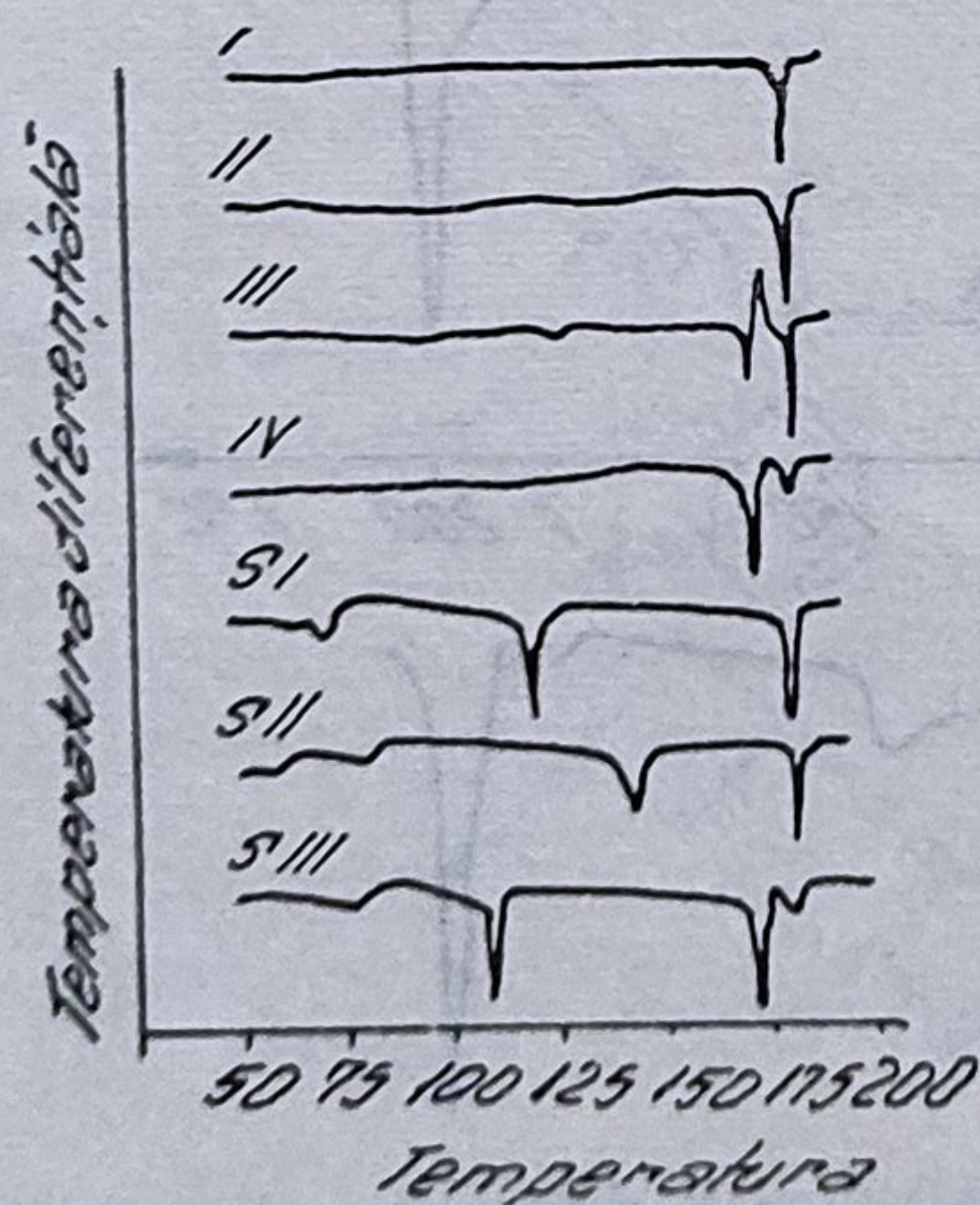


Fig. 4.19. Termogramele diferențiale ale formelor polimorfe ale sulfabenzamidăi.

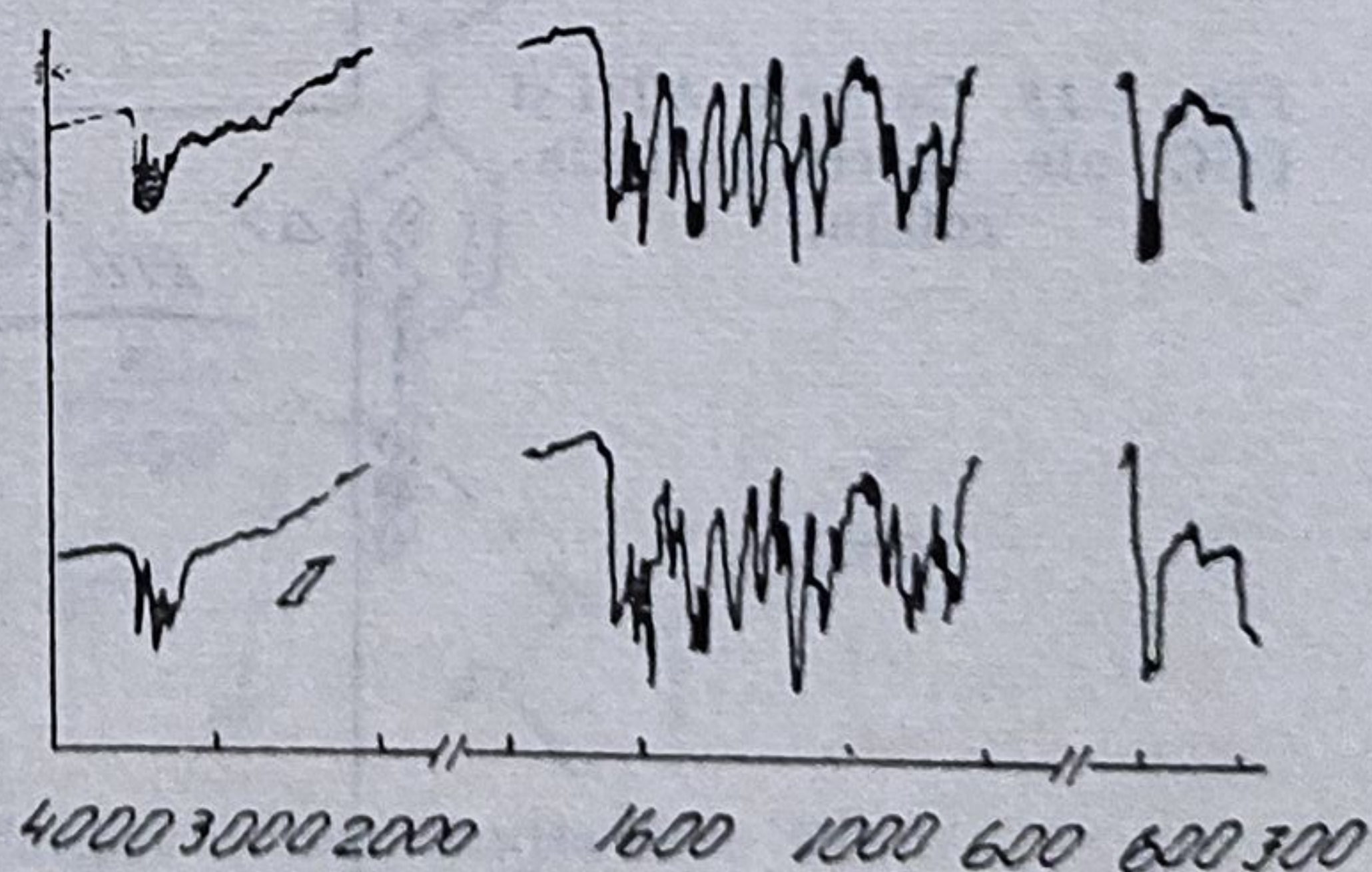


Fig. 4.20. Spectrul IR al sulfabenzamidăi I și II.

Forma III se transformă prin triturare în forma I, iar forma IV, cu cea mai mică căldură de topire, în forma III și apoi în I; spectrele lor IR nu prezintă deosebiri. Se consideră că la fiecare mol de sulfabenzamidă se leagă 0,83 moli solvent (n-butanol) sau 0,69 moli-n-pentanol (264).

După eliminarea solventilor din solvații S_I și S_{II} , spectrele IR obținute sînt identice cu cele ale formei polimorfe II. Solvatul S_{III} prezintă după îndepărtarea solventului (n-pentanol), același spectru IR ca și formele I și IV. Spectrul de difracție la raze X al solvatului este identic cu cel al formei II, iar al solvaților S_{II} și S_{III} cu al modifiației polimorfe I.

Sabon și colab. (251) în cercetările efectuate asupra polimorfismului și solubilitatea sulfabenzamidei a pus în evidență numai două forme polimorfe, utilizînd analiza entalpică diferențială, spectrele de difracție la raze X și solubilitatea lor. Forma I stabilă și enantiotropă are p.t. 182°C și forma II, metastabilă, monotropă, trece la 173° ireversibil în forma I; transformarea $II \rightarrow I$ are loc în două etape, indicate în cadrul termogramei printr-un pic endotermic la 173°C , care indică p.t. și un pic exotermic între $175-176^{\circ}$ care indică o recristalizare. În ceea ce privește solubilitatea în apă la 20°C , forma II, metastabilă, prezintă o viteză de solubilitate superioară formei I; după 40 minute ambele forme polimorfe prezintă aceeași solubilitate $S = 3,10 \text{ g/l}$, însă în ceea ce privește cinetica lor dizolvare se deosebesc net.

Rimbaud și colab. (246) au stabilit structura cristalină și moleculară a SBA, care cristalizează în sistemul monoclinic, grupa spațială $C_{2/c}$.

4.2.2.6. Sulfaguanidina (SG)

Prezintă 5 modifiații polimorfe dintre care un monohidrat, a căror date termice sînt sintetizate în tabelul 4.15, iar curele DTA în figura 4.21 (293).

Tabelul 4.15

Constante fizico-chimice la forme polimorfe ale sulfaguanidinei (297)

Formă polimorfă	Recristalizat din	Temperatura de tranziție $^{\circ}\text{C}$	Căldura de tranziție, kcal/mol	p.t. $^{\circ}\text{C}$	Căldura de topire, kcal/mol	Entropie (e.u.)	
						Tranziție	Topire
S I	pulberi originale	133—143	10,32	191	$5,78 \pm 1,3\%$	25,4	12,5
II	acetona	—	—	191	$5,35 \pm 3,6\%$	—	11,5
III	metanol	—	—	191	$6,20 \pm 3,0\%$	—	13,4
IV	n-butanol	160	0,73	192	$5,64 \pm 1,9\%$	1,68	12,1
V	n-pentanol	169	0,82	191	$5,05 \pm 1,5\%$	1,85	10,9

Monohidratul se deshidratează între $133-143^{\circ}$, deoarece picul de deshidratare de pe curba DTA care este un dublet prin triturare, apare sub forma unui pic lat; Yang și Guillory (293) consideră că picul de deshidratare de la temperatură mai joasă ar corespunde energiei de rupere a legăturilor de hidrogen formate între sulfaguanidină și moleculele de apă, furnizată prin triturare. Picul corespunzător temperaturii mai înalte se datorește energiei de vaporizare a apei, după care termodiferențiala nu indică decît picul de fuziune.

Deși termogramele formelor II și III sînt identice (fig. 4.21) spectrele IR (fig. 4.22) și de difracție la raze X sînt diferite.

Formele IV și V deși au călduri mici de fuziune, sînt stabile și nu trec în alte forme prin triturare.

Deoarece spectrele de difracție la razele X și spectrele IR ale formelor IV și V sînt identice s-ar putea presupune, așa cum a făcut și Mesley și Houghton (207), că forma polimorfă IV să fie un amestec constituit din

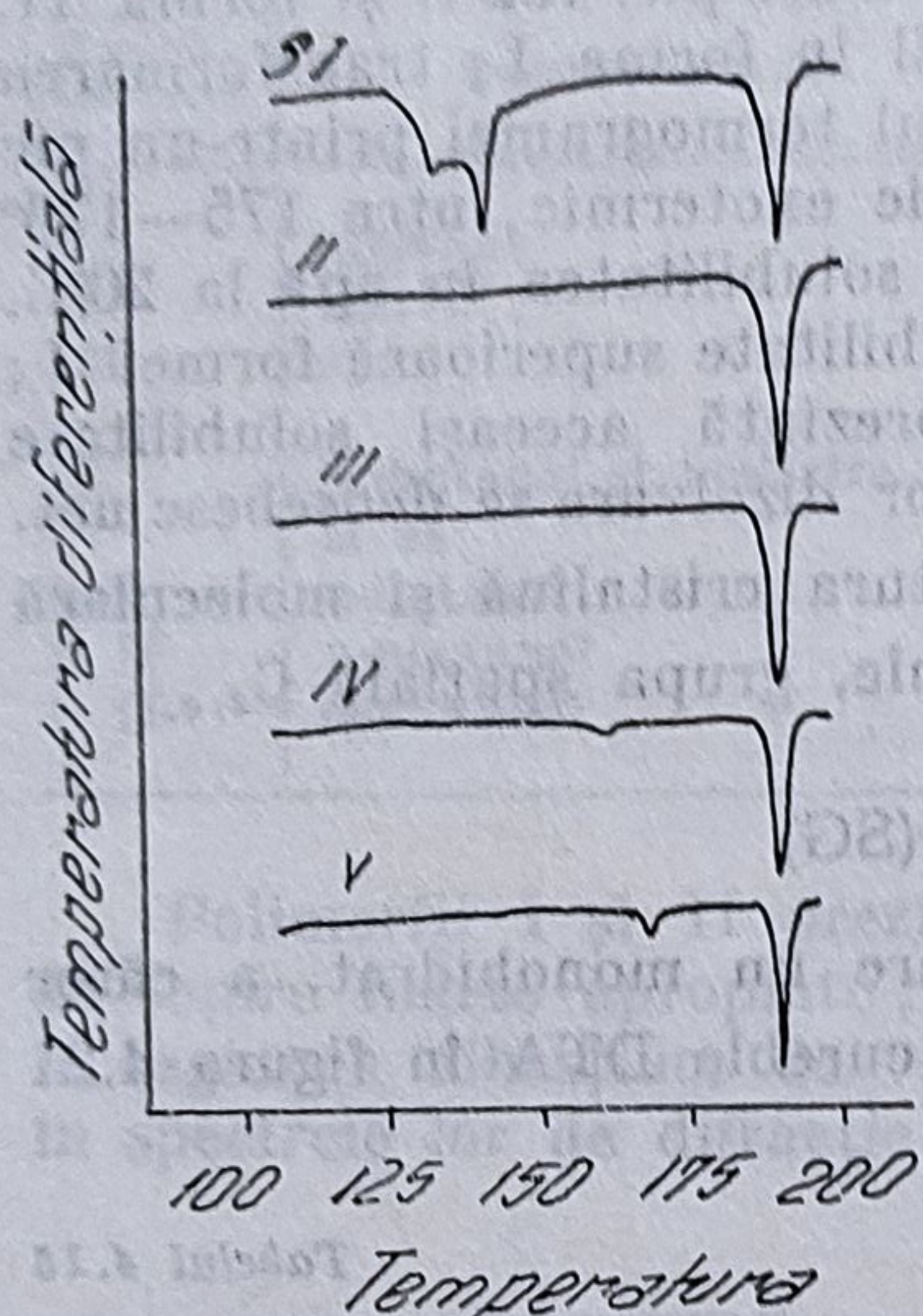


Fig. 4.21. Termogramele diferențiale ale formelor polimorfe ale sulfaguanidinei.

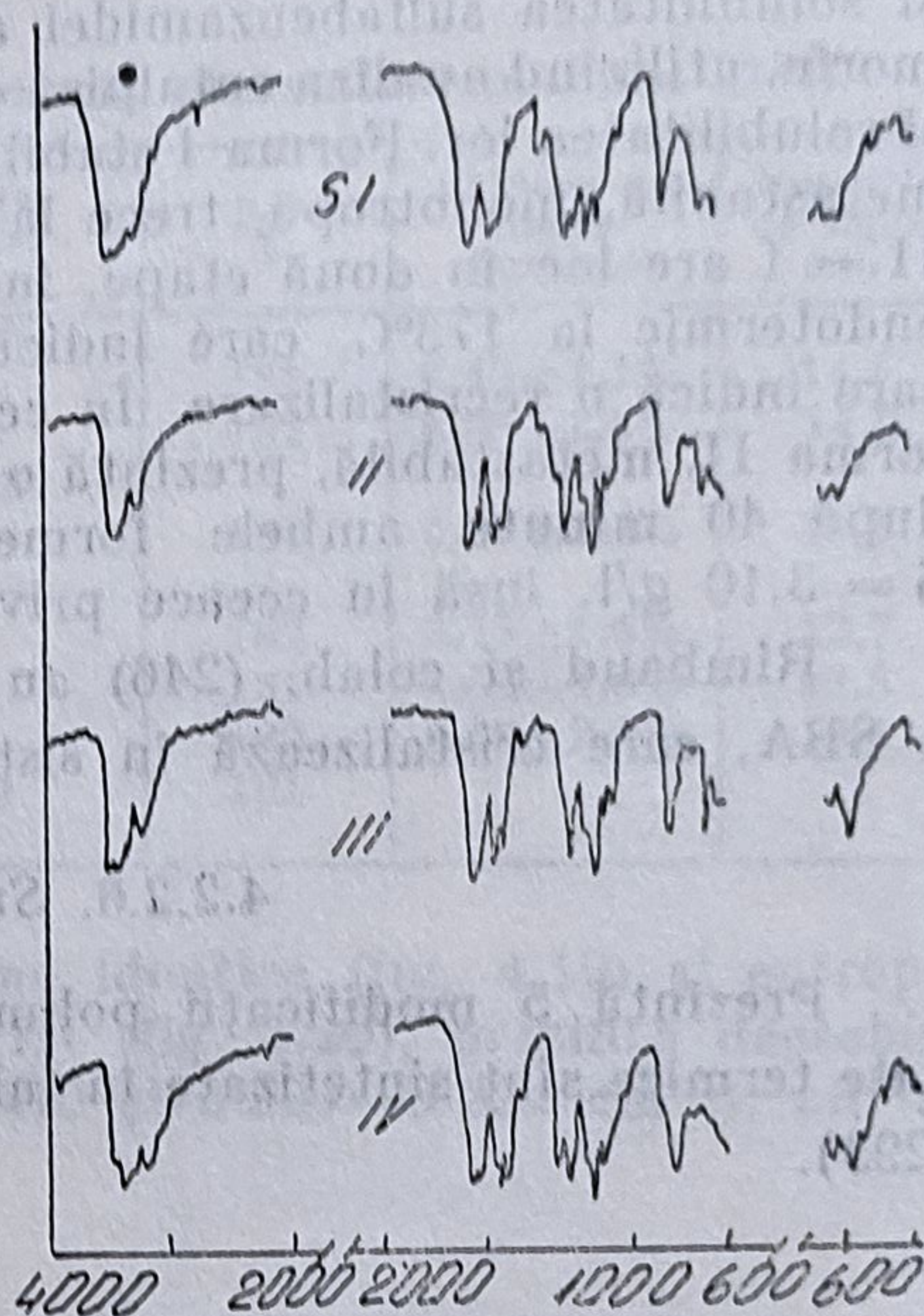


Fig. 4.22. Spectrele IR ale formelor polimorfe ale sulfaguanidinei.

forma V și o formă amorfă. Ținînd seama de valoarea mai ridicată a căldurii de fuziune a formei IV ($5,64 \pm 1,9\%$ kcal/mol), comparativ cu forma V ($5,05 \pm 1,5\%$) și de faptul că forma IV prezintă o tranziție endotermă la o temperatură inferioară cu 9° față de forma V, autorii citați (207) o consideră o dovadă sigură că forma IV este o modificare polimorfă și nu un amestec.

Forma V, obținută prin recristalizare din n-pentanol, prezintă curbe DTA identică cu cea a formei D a lui Mesley și colab. (207), obținută prin evaporarea pe baia de apă a unei soluții etanolice.

Spectrul IR al acestei modificății, publicat de către Hayden (117) și datele privitoare la difracția razelor X (131) sînt identice cu cele ale monohidratului SI.

Polimorfismul sulfaguanidinei a mai fost cercetat de către Kuhnert-Brandstätter (158) care au arătat inițial existența a două modificății și ulterior a 3 modificății cu p.t.: I $187-191^\circ$; II $174-176^\circ$; III $143-145^\circ$; prezentînd și date privitoare la spectrele IR ale formelor I și II și monohidrat. Forma I a lui Kuhnert-Brandstätter se aseamănă foarte mult cu modificăția polimorfă III a lui Yang și Guillory (293), iar modificăția polimorfă II cu cea IV sau V a autorilor mai sus menționați.

Mesley și Houghton (207) folosind spectroscopia IR au descris o formă amorfă și patru forme cristaline ale sulfaguanidinei. Forma A este un hidrat obținut prin recristalizare din soluție apoasă ; forma B și C au fost obținute din forma A prin evaporare din soluție metanolică pe baie de apă, respectiv din soluție de acetonă ; iar forma D din B în soluție etanolică prin evaporare pe baie de apă.

Formele A, B, C ale lui Mesley și colab., corespund cu solvatul S I, respectiv cu formele III și II descrise de Yang și Guillory (293).

4.2.2.7. Sulfapiridina (SP)

Utilizând termomicroscopia ca mijloc de investigație, Castle și Witt (56) au depistat existența a 5 modificări polimorfe ale sulfapiridinei, dintre care au izolat în stare pură numai patru ; ele au următoarele p.t. : I 191—192° ; II 181—182° ; III 177° ; IV 174,5—175°. Forma II este instabilă și obținerea ei în stare pură, neamestecată cu forma IV, a fost realizată numai după un număr mare de recristalizări.

Mesley și Houghton (207) au descris o formă amorfă și șase forme cristaline notate cu litera A—F ; forma A a fost obținută prin încălzirea formelor B, D și F la 140°, iar formele B și C din A prin recristalizare din soluția etanol-isooctan, respectiv din soluție cloroformică.

După Kuhnert-Brandstätter și Wunsch (159) sulfapiridina formează 7 modificări polimorfe, una dintre ele evidențiază numai în amestec binar cu sulfametoxidiazina. Forma I, p.t. 102°, ν asim. și sim. NH la 3 422 respectiv 3 315 cm^{-1} și ν (SO_2 —NH—) la 3 250 cm^{-1} ; forma III, p.t. 3 250 cm^{-1} ; forma IV, p.t. 176°, ν asim. și sim. NH la 3 470 respectiv 3 371 cm^{-1} și ν (SO_2 —NH—) la 3 245 cm^{-1} (160).

Yang și Guillory (263) utilizând DTA, spectroscopia IR și difracția razelor X, au descris 5 forme polimorfe cristaline și o formă amorfă a sulfapiridinei ; datele termice obținute de autori pot fi urmărite în tabelul 4.16, iar în figurile 4.23 și 4.24 sînt reprezentate curbele ATD și spectrele IR.

Tabelul 4.16

Constante fizico-chimice la forme polimorfe ale sulfaguanidinei (293)

Formă polimorfă	Recristalizat din	Temperatura de tranziție, °C	Căldura de tranziție, cal/mol	p.t. °C	Căldura de topire, kcal/mol	Entropie e.u.	
						Tranziție	Topire
I	pulbere originală, apă fierbinte, acetonă, etanol-isooctan	—	—	192	$7,71 \pm 1,4\%$	—	16,6
II	n-propanol	174—176	—	191	$7,42 \pm 2,1\%$	—	16,0
III	isobutanol	185—186	—	189	$5,26 \pm 0,64\%$	—	11,4
IV	n-butanol	179	—	191	$7,55 \pm 1,6\%$	—	16,3
V	etanol	endo 175 exo 176	—	191	$8,08 \pm 2,1\%$	—	17,4
VI	topitură	exo 129 exo 81	$-517,5 \pm 2,3\%$	191	$7,56 \pm 3,0\%$	—	16,3

Forma VI este extrem de instabilă. Formele II, IV și V au spectre IR identice, iar formele IV și V și spectre de raze X similare. Pe baza p.t. și a spectrelor IR, forma I, II și III corespund cu formele I, III respectiv IV a lui Kuhnert-Brandstätter.

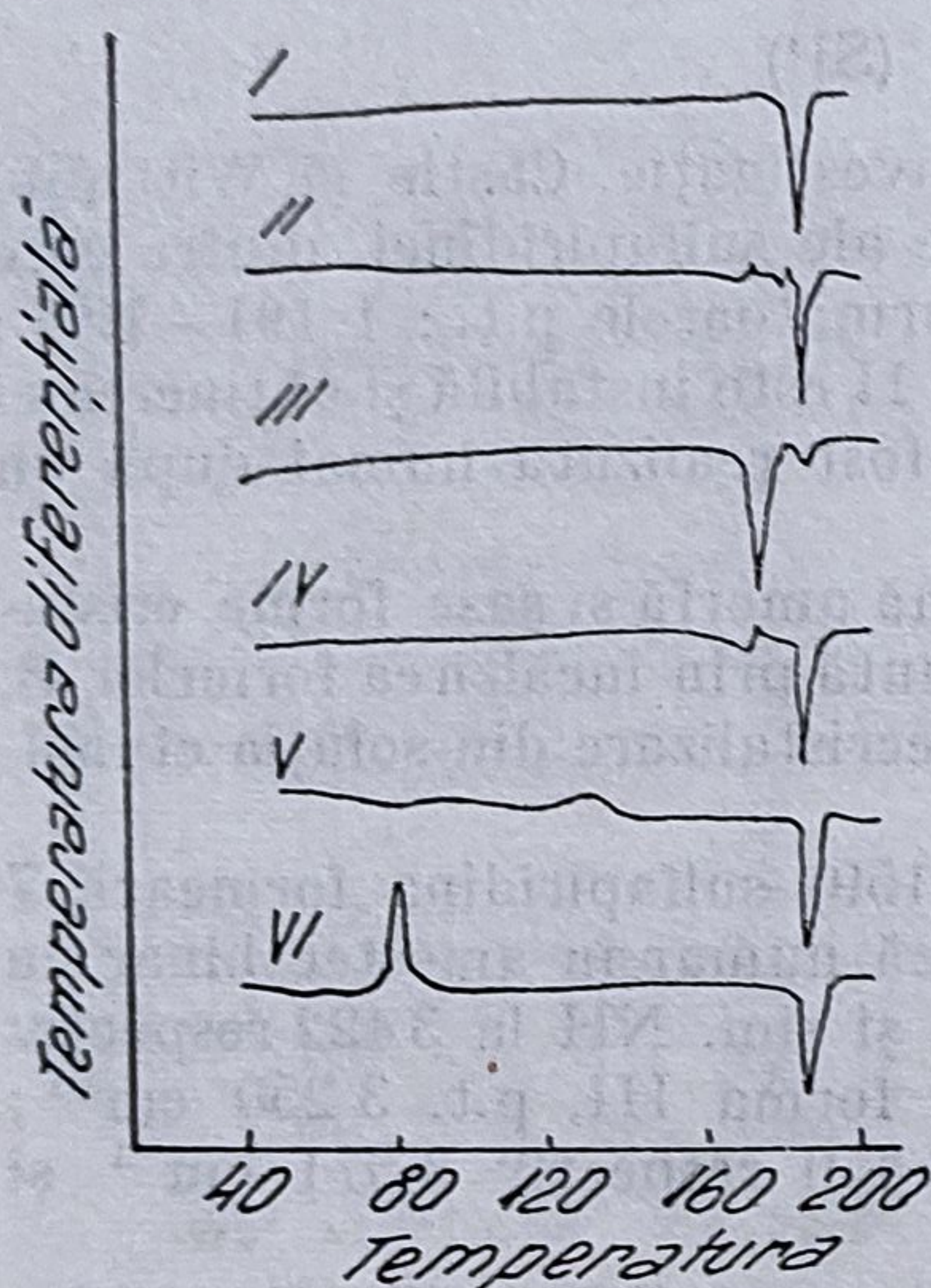


Fig. 4.23. Termogramele diferențiale ale formelor polimorfe ale sulfapiridinei.

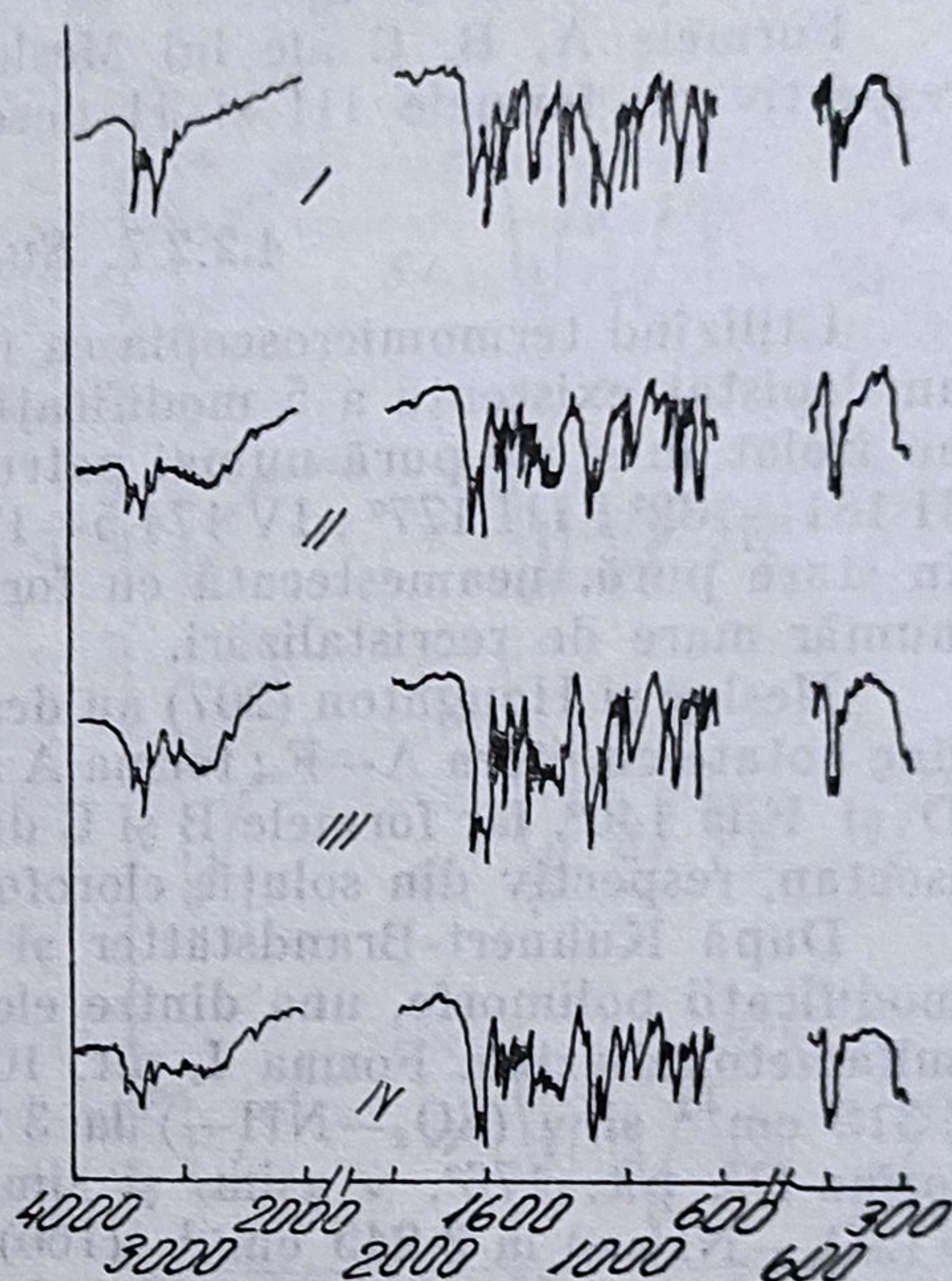


Fig. 4.24. Spectrul IR al sulfapiridinei I, II, III și IV.

4.2.2.8. Sulfametazina (SM)

Mesley și Houghton (207) au descris o formă cristalizată și una amorfă a sulfametazinei (sulfadimidinei), ale căror spectre IR au fost publicate de Hayden (119).

Folosind termomicroscopia ca metodă de cercetare, Kuhnert-Brandstätter indică existența a 4 modificali polimorfe a căror obținere, în stare pură, probabil că nu a putut fi realizată.

După Yang și Guillory (293) sulfametazina prezintă două modificali polimorfe. Forma I, recristalizată din metanol sau etanol, cu p.t. 197°, are căldura de topire $7,84 \pm 3,9\%$ și entropia de fuziune 16,7. Prin triturare trece în forma II, care are p.t. 196°, căldura de topire $7,55 \pm 2,1\%$ kcal/mol și entropia de topire 16,1 e.u.

Sunwoo și Eisen (271) au indicat o valoare de $7,438 \pm 1,70$ kcal/mol pentru căldura de topire a sulfametazinei, similară cu cea calculată de autorii citați și un p.t. de 198,5° superior.

Spectrele IR ale sulfametazinei I și II se pot urmări în figura 4.25.

Abdal și colab. (I) au efectuat cercetări biofarmaceutice asupra formelor I, izolată din metanol, și II din etanol ale sulfametazinei (sulfadimidinei), identificate microscopic și caracterizate prin ATD și spectroscopia IR.

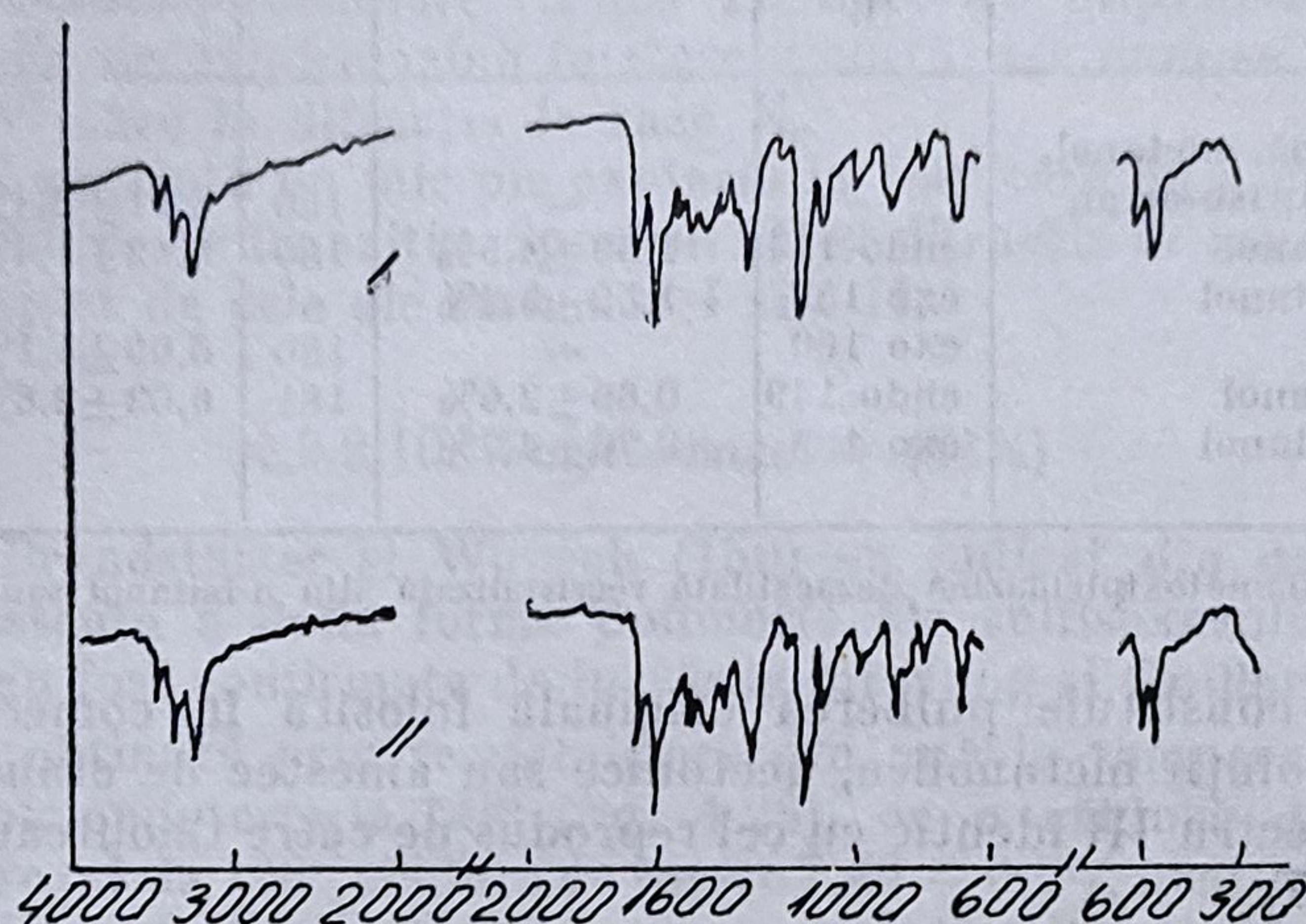


Fig. 4.25. Spectrul IR al sulfamethazinei I și II.

Solubilitatea, în funcție de timp, a formei I este mult inferioară formei II, între 1—20 minute, devenind egală între 30—60 minute. Absorbția formei II cristalizată din etanol este superioară formei I, cristalizată din metanol. Viteza de difuziune in vitro, sub formă de suspensie 0,1%, și biodisponibilitatea formei II este superioară formei I; parametrii analizei regresiei lineare au valorile: $Y = 1,4533 X + 4,229$ pentru forma I și $1,444 X + 9,7$ pentru forma II; $r = 0,99$ pentru forma I și $0,92$ pentru forma II.

4.2.2.9. Sulfamethoxipiridazina (SMP)

Kuhnert-Brandstätter și Wunsch (159) au obținut trei forme polimorfe ale sulfametoxipiridazinei, forma III cristalizând numai din preparate în contact cu sulfametoxidiazină.

Mesley și Houghton (207) au descris o formă amorfă A și una cristalizată B, obținută prin recristalizare dintr-un amestec de etanol și iso-octan. Spectrele IR publicate de către Hayden și colab. (119) și Chouteau și colab. (66) în 1963, erau ale unui amestec al formei B și amorse.

După Yang și Guillory (293) sulfametoxipiridazina se întâlnește sub trei modificatii polimorfe cristalizate, ale căror date termice, determinate de autori, se pot urmări în tabelul 4.17, curbele DTA și spectrele IR în figurile 4.26, 4.27.

Tabelul 4.17

Constante fizico-chimice la formele polimorfe ale sulfametoxipiridazinei (293)

Formă polimorfă	Recristalizat din	Temperatura de tranziție, °C	Căldura de tranziție, °C	p.t.	Căldura de topire, kcal/mol	Entropie e.u.	
						Tranziție	Topire
I	acetonă, metanol, etanol, iso-octan	—	—	180	$6,91 \pm 2,4\%$	—	15,3
II	n-butanol	endo 154	$1,59 \pm 4,5\%$	180	$6,82 \pm 1,4\%$	3,7	15,0
	n-pentanol	exo 157	$-1,59 \pm 5,2\%$			3,7	—
III	apă	exo 160	—	180	$6,09 \pm 1,1\%$	—	13,4
II*	n-butanol	endo 149	$0,66 \pm 2,6\%$	181	$6,03 \pm 2,8\%$	1,6	13,3
	n-pentanol	exo 153	$-0,76 \pm 4,7\%$		—	1,8	—

* (N-acetilsulfametoxipiridazina dezacetilată recristalizată din n-butanol sau n-pentanol).

Forma I constituie pulberea originală folosită în comerț și cristalele obținute din soluții metanolice, acetonice sau amestec de etanol iso-octan și prezintă un spectru IR identic cu cel reprodus de către Chouteau și colab. (66) și Hayden (117).

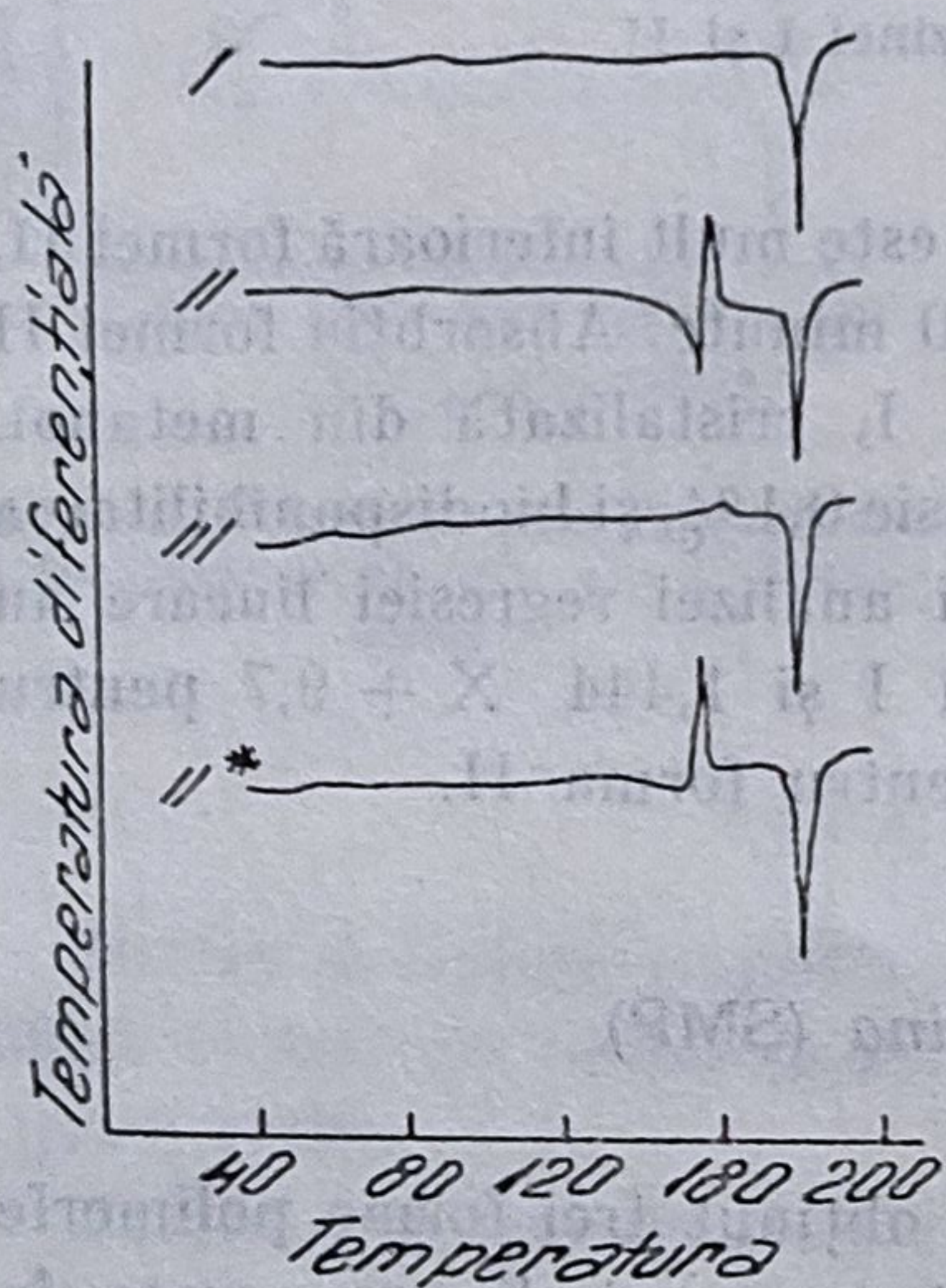


Fig. 4.26. Termogramele diferențiale a formelor polimorfe ale sulfametoxipiridazinei; II N acetilsulfametoxipiridazină.

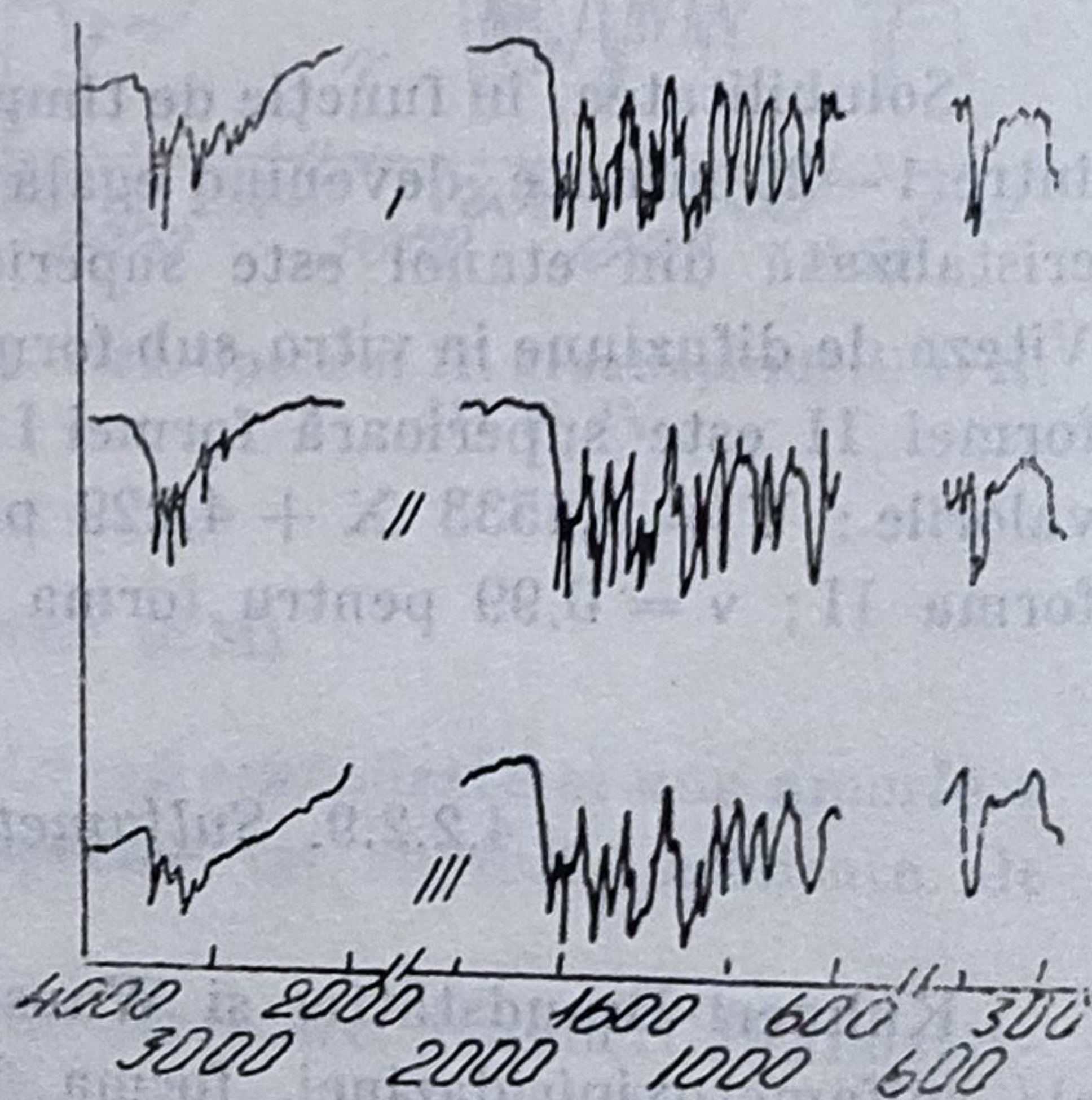


Fig. 4.27. Spectrul IR a sulfametoxipiridazinei.

Forma II absoarbe căldură la 154° (picul endoterm la 154°) pe care o cedează pe măsură ce se transformă în forma I (picul exoterm de la 100°). Încălzită la 160° sau triturată energic mai mult timp se transformă în forma I. Forma II a fost obținută de autori (293) prin recristalizarea N¹-acetilsulfametoxipiridazinei din n-butanol sau n-pentanol. Spectrele IR, diagramele de difracție la raze X cât și cromatogramele în strat subțire indică desacetilarea

N¹-acetilsulfametoxipiridazinei și transformarea ei în sulfametoxipiridazină. Forma cristalină rezultată în urma acestui proces de desacetilare corespunde cu recristalizarea însăși a sulfametoxipiridazinei din aceiași solvenți cu toate că valorile căldurilor de tranziție și de fuziune ale formei II sînt oarecum mai mici decît cele corespunzătoare formei II, datorită prezenței unei anumite cantități de sulfametoxipiridazină în stare amorfă, așa cum se poate constata din datele privitoare la difracția la raze X.

Forma III prezintă un mic pic exoterm la 160° care nu a permis autorilor să calculeze căldura de tranziție. Spectrul IR și difracția la raze X ale formei III diferă complet de cele ale formelor I sau II.

4.2.2.10. Sulfisoxazolul (SIX)

Kuhnert-Brandstätter și Wunsch (159) au indicat din datele termomicroscopice existența a două forme polimorfe ale sulfisoxazolului (sulfafurazolului), care au fost confirmate de lucrările lui Yang și Guillory (293).

Forma I, obținută prin recristalizare din apă la temperatura ordinară, prezintă un pic endoterm la 145° (fig. 4.28), cu o căldură de tranziție de 294 cal/mol, are p.t. la 196°, căldura de topire $7,46 \pm 0,9\%$ kcal/mol, entropia de tranziție 0,7 și cea de topire 15,9 e.u.; prin simplă triturare se transformă în forma II mai stabilă.

Forma II a fost separată prin recristalizare din n-pentanol, are p.t. 196° căldura de topire $7,55 \pm 2,5\%$ kcal/mol și entropia de topire 16,1 e.u.

Ținînd seama de ușurința de transformare a formei I în II ele au spectre IR și scheme de difracție la raze X, identice.

4.2.2.11. Sulfametoxazolul (SMX)

Kuhnert-Brandstätter și Wunsch (159) utilizînd termomicroscopia au identificat trei modificatii polimorfe ale sulfametoxazolului, dintre care numai două au fost obținute în stare suficient de pură pentru a garanta studiul spectrelor lor IR. Forma I, p.t. 169°, formează preparatul comercial, cu ν asim. ν sim. NH la 3 472 respectiv 3 383 cm⁻¹ și (SO₂-NH-) la 3 303 cm⁻¹; forma III, p.t. 166°, prezintă ν sim NH la 3 392 cm⁻¹, ν asim. la 3 480 cm⁻¹ și ν (SO₂-NH-) la 3 260 cm⁻¹ (160).

Young și Guillory (293) folosind DTA, spectroscopia IR și difracția razelor X la studiul polimorfismului sulfamidelor au obținut trei modificatii cristaline ale sulfametoxazolului ale căror constante termice determinate de autori, sînt indicate în tabelul 4.18, curbele DTA și spectrele IR în figura 4.29, 4.30.

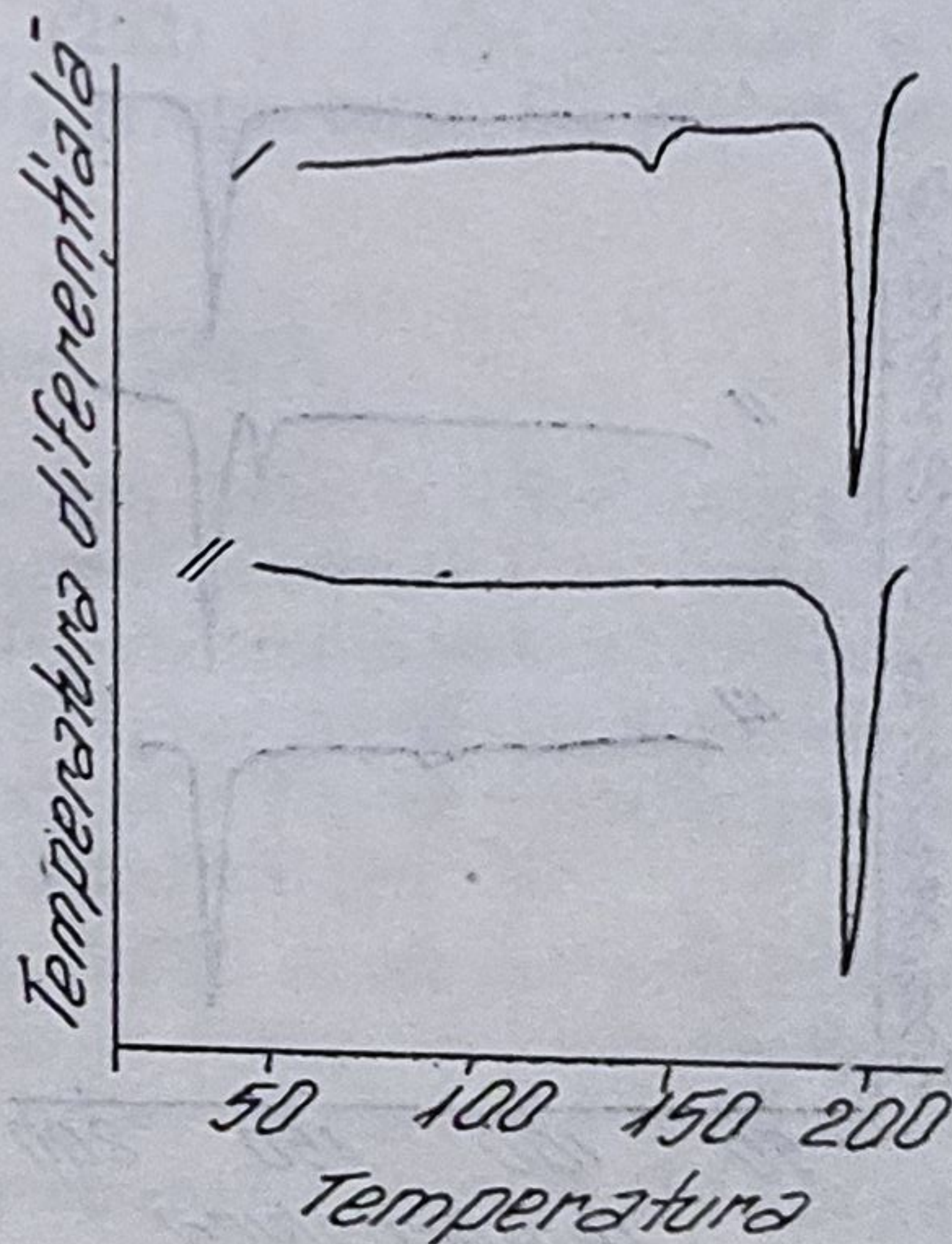


Fig. 4.28. Programele diferențiale ale sulfisoxazolului I și II.

Tabelul 4.18

Constanțe fizico-chimice la forme polimorfe ale sulfametoxazolului (297)

Formă polimorfă	Recristalizat din	Temperatura de tranziție °C	Căldura de tranziție, cal/mol	p.t.	Căldura de topire, kcal/mol	Entropie e.u.	
						Tranziție	Topire
I	n-butanol, acetonă, metanol	—	—	170	$5,86 \pm 2,0\%$	—	13,2
II	apă și uscare din acetonă	166	—	170	$6,03 \pm 6,1\%$	—	13,6
III	apă	123	$457 \pm 2,3\%$	170	$5,48 \pm 2,6\%$	1,1	12,4

Curba DTA a formei II prezintă un pic de tranziție endoterm la 166° , foarte apropiat de picul de topire de la 170° , care nu au permis autorilor să calculeze temperatura și căldura de tranziție.

Spectrul IR al formei II prezintă benzi mai puțin intense la $3\,300$ și $3\,180\text{ cm}^{-1}$ datorate vibrațiilor de valență a grupării (legăturii) N—H amidic (213) și benzi suplimentare la numere de undă inferioare $3\,080$, $2\,990$ și $1\,640\text{ cm}^{-1}$, comparativ cu forma I, unde ultima bandă nu apare. Diferențe au mai fost găsite la $1\,399$, $1\,330$ și $1\,150\text{ cm}^{-1}$.

Banda de la $1\,640\text{ cm}^{-1}$ este atribuită de autori vibrației transversale N—H (213), iar cele de la $1\,330$ și $1\,158\text{ cm}^{-1}$ vibrațiilor de valență simetrică și asimetrică a legăturii S—O (214), ceea ce sugerează existența unei legături mai puternice N—H la forma II.

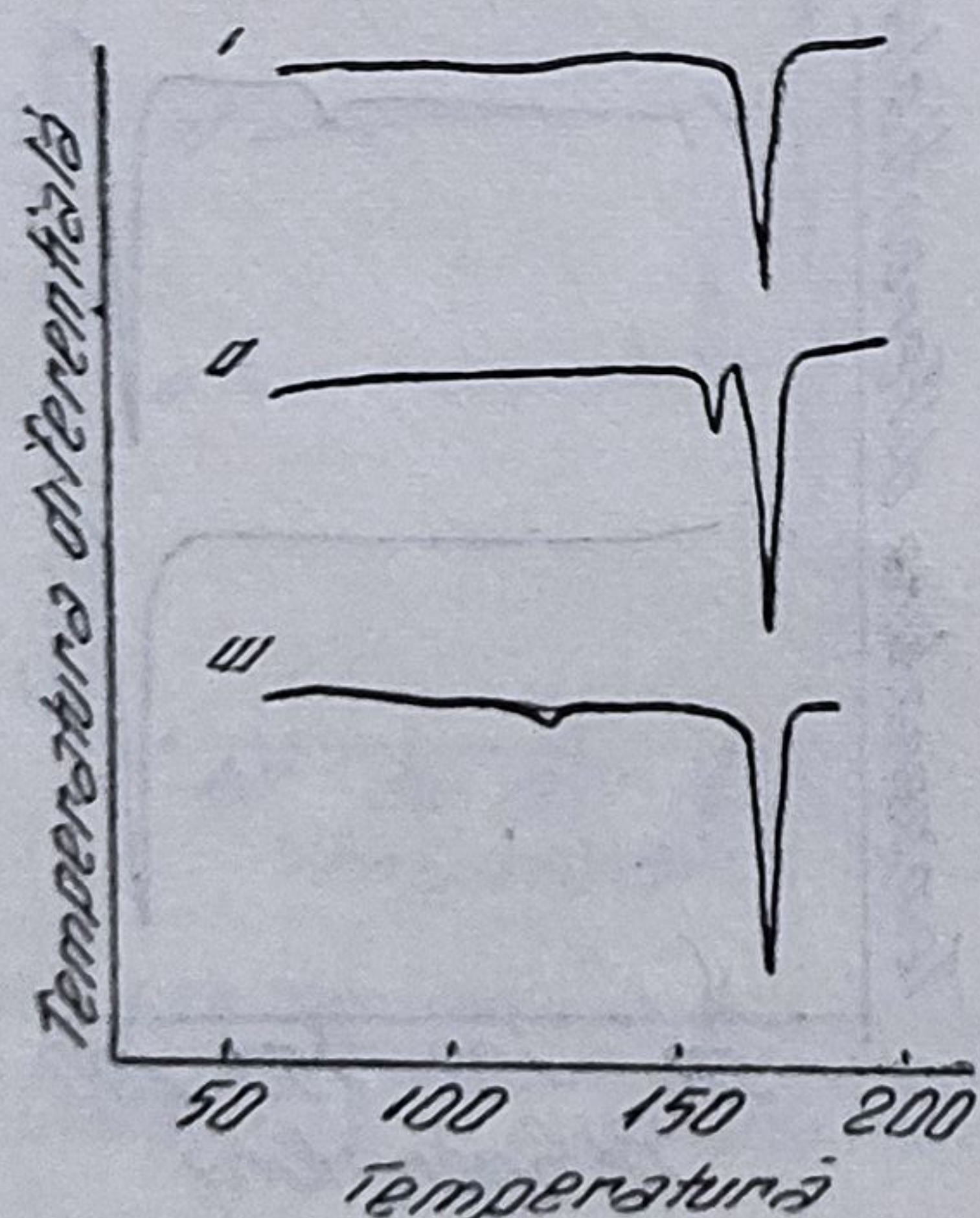


Fig. 4.29. Termogramele diferențiale ale sulfametoxazolului I, II, III.

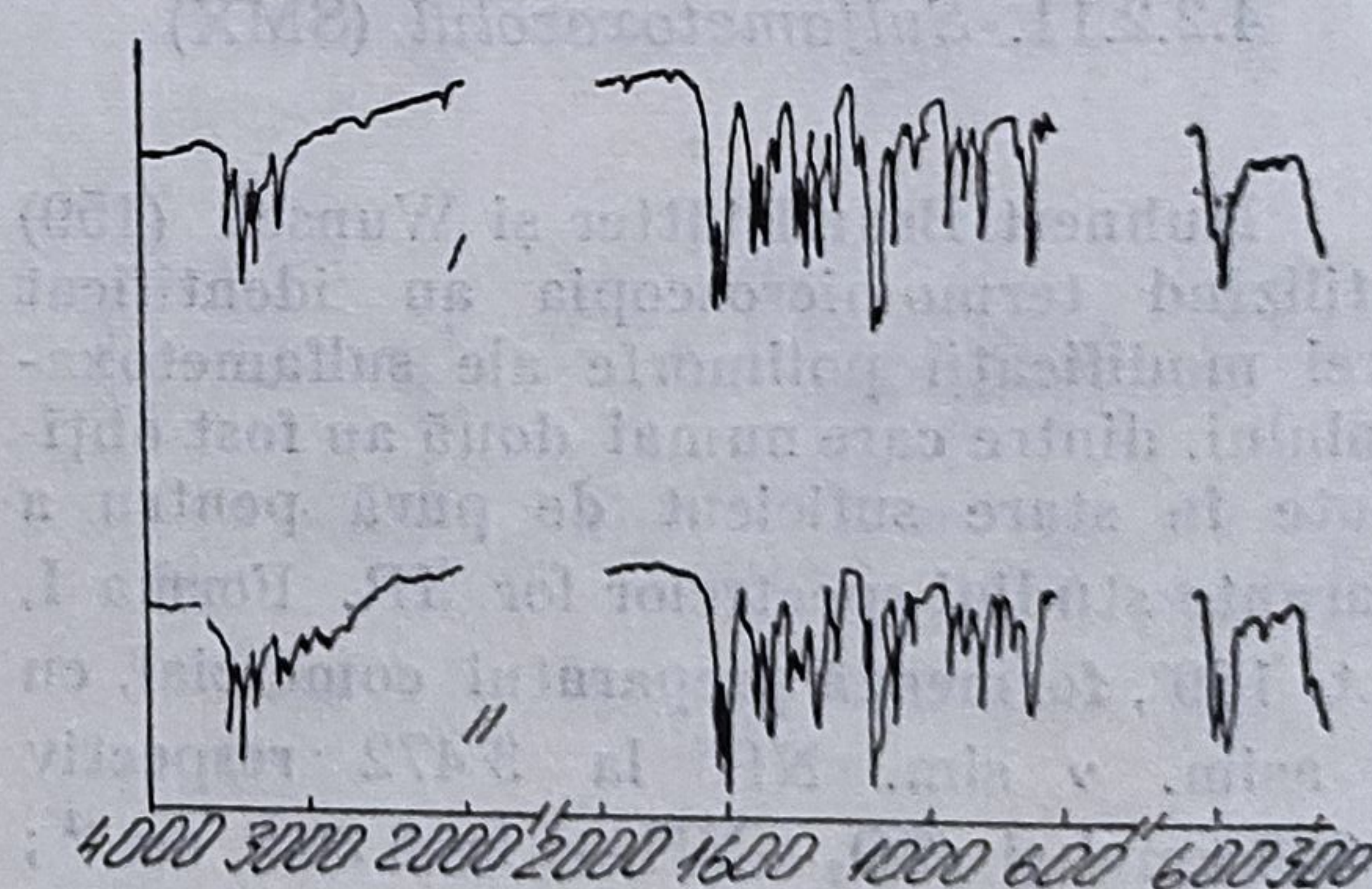


Fig. 4.30. Spectrul IR a sulfametoxazolului I și II.

Încălzită la 164° , spectrul formei II devine identic cu cel al formei I. Datele difracției razelor X asupra polimerilor respectivi indică unele asemănări ale celor două forme. Deși forma II poate fi transformată, aparent, în forma I, această transformare necesită însă o cantitate de energie mult superioară celei rezultate prin triturarea ei.

4.2.2.12. Sulfaetidolul (SE)

Se cunosc două forme polimorfe ale SE: I cu p.t. 187°C, căldură de topire $5,50 \pm 2,60$ kcal/mol, entropie de topire 11,9 e.u. (293) și ν NH (kristall film) $3\,479, 3\,365\text{ cm}^{-1}$ (160); forma II cu p.t. 181°C, căldura de topire $6,58 \pm$

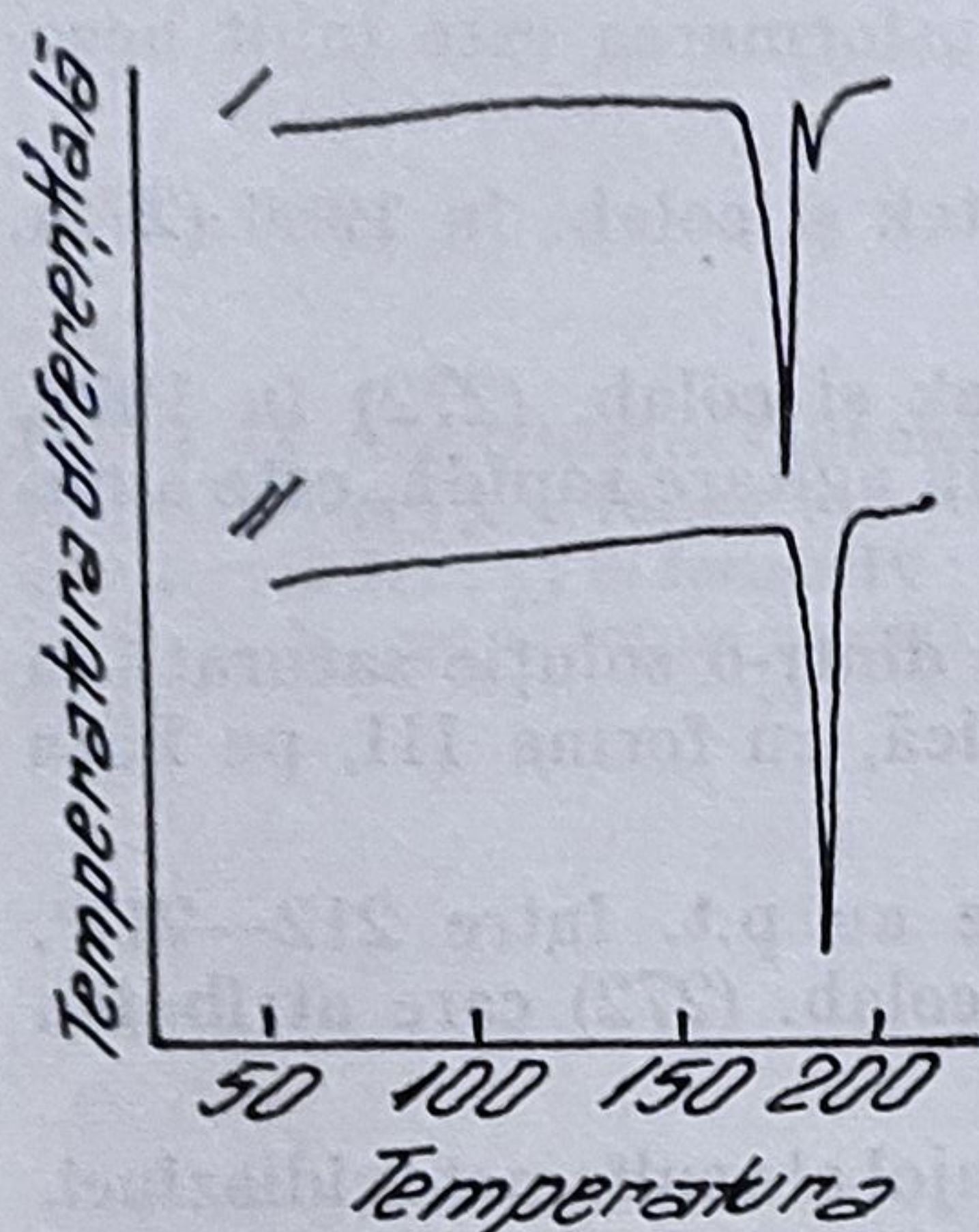


Fig. 4.31. Termogramele diferențiale ale sulfaetidolului I și II.

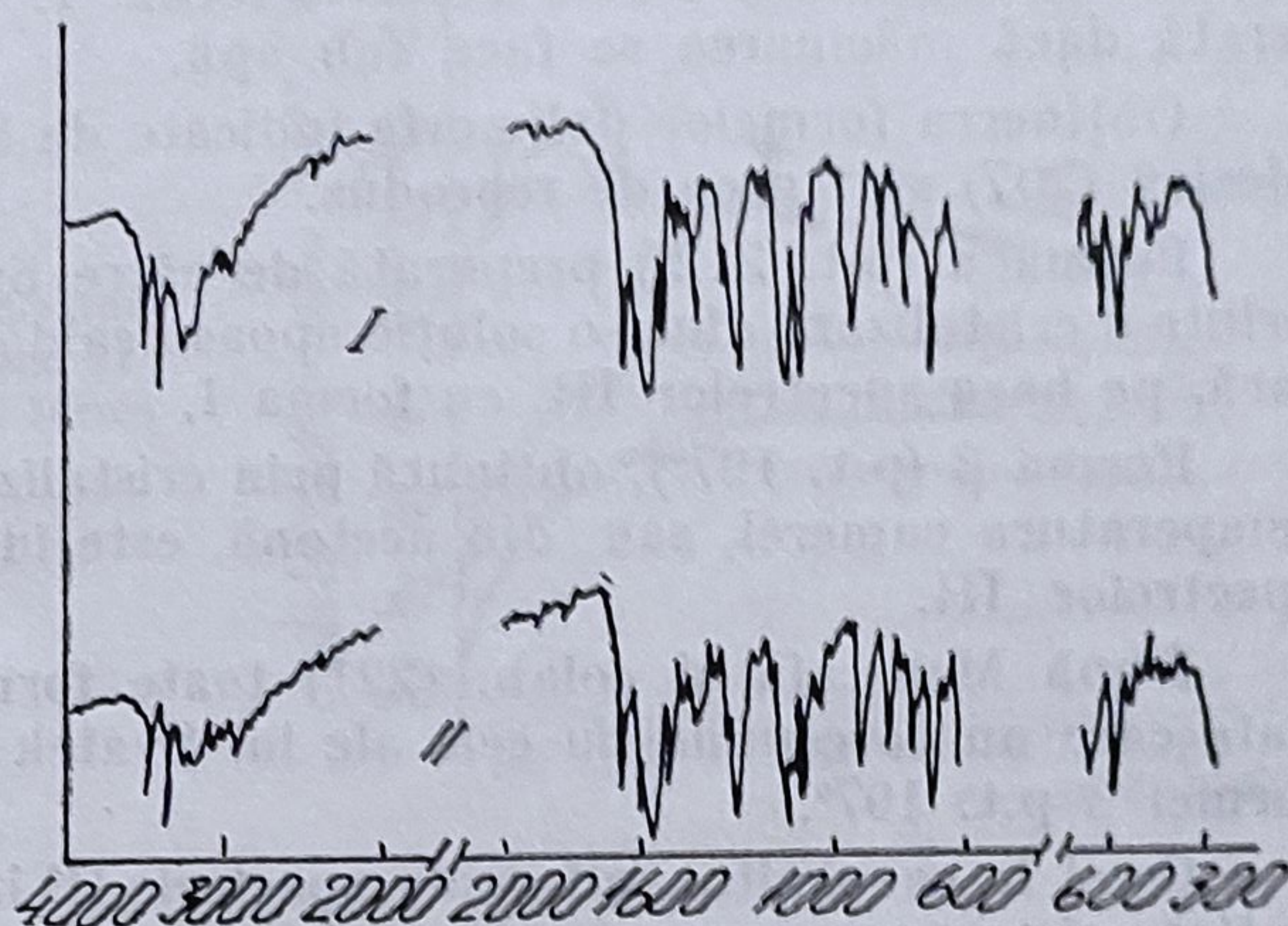


Fig. 4.32. Spectrul IR al sulfaetidolului I și II.

$\pm 2,20$ kcal/mol, entropie de topire 14,3 e.u. (293) și ν NH (kristall film) $3\,480$ și $3\,380\text{ cm}^{-1}$. Termogramele diferențiale și spectrele IR diferențiază cele două forme polimorfe (fig. 4.31 și 4.32).

4.2.2.13. Sulfametoxidiazina (SMD)

Svatek și colab. (272) au indicat pentru prima dată în 1966 existența a două modifcații polimorfe ale sulfametoxidiazinei denumită și sulfametin sau Bayrena. Mesley și colab. (207), în 1967, au descris trei modifcații cristaline și una amorfă. Moustafa și colab. (221), în 1971, au publicat metodele de preparare a trei modifcații polimorfe, doi solvați și o formă amorfă, pe care le-a studiat cu ajutorul spectrelor IR și a difracției razelor X.

Forma I, analoagă cu forma α a lui Svatek (272), se obține prin cristalizare din apă fierbinte sau prin încălzirea celorlalte forme la 150°. Forma II se obține prin răcirea rapidă a unei soluții saturate în etanol. Forma III a fost preparată prin cristalizare din metanol, isopropanol, acetat de etil sau prin precipitare dintr-o soluție de acetonă prin adăugare de apă. Formele IV și V sînt solvați și au fost obținute prin cristalizare din dioxan, respectiv din cloroform. Forma amorfă a fost obținută prin răcirea topiturii celorlalte forme. Formele polimorfe se pot transforma unele în altele prin cristalizare, încălzire, suspendare în apă sau măcinare. Prin cristalizare într-un solvent corespunzător oricare din formele polimorfe se transformă unele în altele.

Prin încălzire la 150° toate formele polimorfe se transformă în forma I. Un procedeu similar a fost sugerat de către Mesley și Houghton în 1966 (207) în scop de identificare.

Suspensia în apă, un timp care variază în funcție de natura probei și dimensiunile particulelor, duce la transformarea tuturor formelor polimorfe în forma III. Inițial formele IV, V și cea amorfă se transformă în forma I, care în timp trece în forma III. Transformarea formei II în III are loc într-un timp scurt.

Măcinarea uscată duce la transformarea formelor polimorfe în forma III; ca fază intermediară a fost decelată forma I. Transformarea este mult accelerată dacă măcinarea se face sub apă.

Obținerea formelor polimorfe indicate de Svatek și colab. în 1966 (272), Mesley (207) sînt greu de reprodus.

Forma α (p.t. 212°) preparată de către Svatek și colab. (272) în 1966, printr-o cristalizare dintr-o soluție apoasă caldă prin agitare rapidă, este similară, pe baza spectrelor IR, cu forma I.

Forma β (p.t. 197°), obținută prin cristalizare dintr-o soluție saturată la temperatura camerei, sau din acetonă, este identică, cu forma III, pe baza spectrelor IR.

După Moustafa și colab. (221) toate formele au p.t. între $212-214^\circ$, date care nu corespund cu cele ale lui Svatek și colab. (272) care atribuiau formei β p.t. 197° .

Ca și în cazul altor sulfamide, spectrele IR în nujol ale sulfametoxidiazinei, indică existența unor asocieri a moleculelor prin legături de hidrogen intermoleculare, care ar implica gruparea de amină aromatică a unei molecule cu gruparea sulfonică a altei molecule. Existența unor astfel de legături se manifestă printr-o slăbire a frecvenței ν (N—H) evidentă în spectrul IR al formei II (18). Benzile absorbție corespunzătoare acestor vibrații apar la frecvențe sub $3\,275$, $3\,365\text{ cm}^{-1}$ în spectrul formei II, comparativ cu $3\,345$, $3\,458\text{ cm}^{-1}$ pentru forma I.

Existența în spectrul IR al formelor IV și V a unei bande intense la $1\,253\text{ cm}^{-1}$, una la $1\,120\text{ cm}^{-1}$ și alta și mai intensă la 755 cm^{-1} , sugerează existența acestora sub formă de solvați cu dioxan, respectiv cu cloroform. O observație similară a fost descrisă de către Mesley din 1965 (209) și de către Cords (75) în 1953 la aducții unor steroizi cu cloroform.

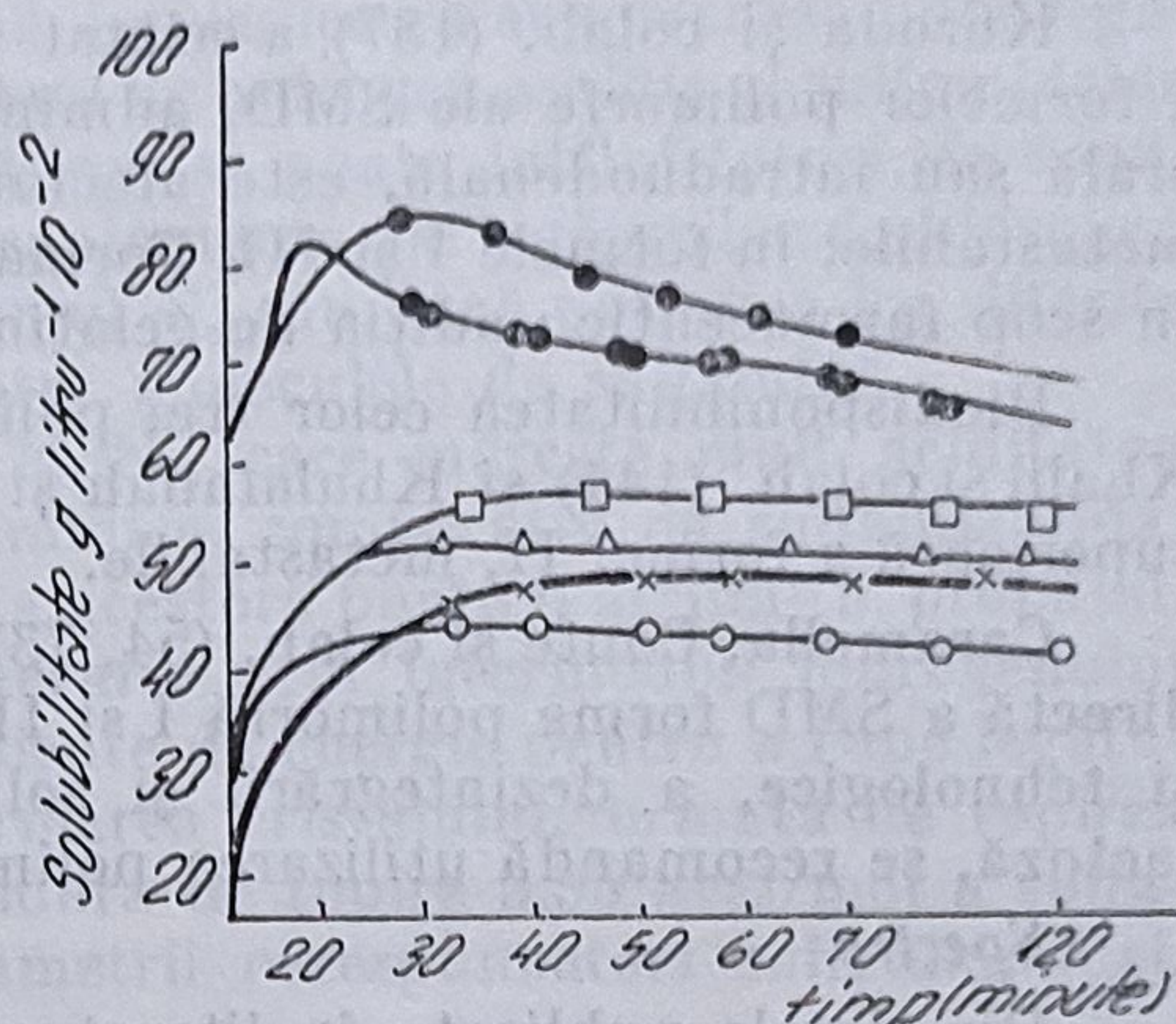
Multe diferențe în spectrul IR al formelor cristaline apar în regiunea „amprentelor digitale”. Deși corelarea acestor diferențe cu modul de asociere dintre molecule în rețeaua cristalină a diferitelor forme este destul de dificilă, totuși dovezile existente confirmă părerile lui Mesley și Houghton (1967) (207), Svatek și alții (1966) (272) care au exclus tautomeria amidimidă ca urmare a diferențelor existente în spectrele IR ale diferitelor forme cristaline ale sulfametoxidiazinei.

Studiul comparativ al vitezei de dizolvare al diferitelor forme cristaline a arătat diferențe însemnate în viteza de solubilitate și solubilitatea formelor I, III, IV și V pe de o parte și forma II și cea amorfă pe de altă parte (fig. 4.33).

Spectrele IR au confirmat transformarea diferitelor forme în forma III. Diferențele de entropie calculate la solubilizarea formelor II și III ($\Delta H = -6\,530\text{ cal/mol}$ pentru forma III și $-5\,111\text{ cal/mol}$ pentru forma II) ar putea fi atribuită de asocierea moleculelor prin legături de hidrogen intermoleculare (75).

Pe baza studiului întreprins, Moustafa și colab. (223) recomandă că forma II, metastabilă, cu solubilitatea cea mai mare în apă este cea mai indicată să fie utilizată în farmacie. Transformarea formei II în forma III, stabilă în apă, cu cea mai mică solubilitate, constituie un factor important în aprecierea sta-

Fig. 4.33. Solubilitatea sulfametoxidiazinei în HCl 0,1 N; x = forma I; • = forma II; o = forma III; □ = forma IV; Δ = forma V; oo = forma amorfă.



bilității sale chimice și a disponibilității biologice. Forma I ar putea constitui, după autorii citați, un material de referință corespunzător pentru identificarea sulfametoxidiazinei I. De altfel în preparatele comerciale studiate de către autorii citați, tablete și suspensii, a întâlnit forma I sau un amestec al formei I cu III.

Kuhnert-Brandstätter și colab. (160) identifică termomicroscopic și caracterizează cu ajutorul spectrelor IR modificările polimorfe I, II și IV ale SMD; forma I, p.t. 210—212°, ν asim., ν sim. NH la 3 474 respectiv 3 376 cm^{-1} , ν (SO_2 —NH—) la 3 235 cm^{-1} , forma II, p.t. 197—199°, ν asim., ν sim. NH la 3 482 respectiv 3 385 cm^{-1} și ν (SO_2 —NH—) la 3 240 cm^{-1} ; forma IV, obținută prin cristalizare din alcool la rece, are p.t. 179—181°, ν asim. ν sim. NH la 3 474 (ascuțit), respectiv 3 380 cm^{-1} și ν (SO_2 —NH—) la 3 240 cm^{-1} .

Reluând cercetările privitoare la identificarea formelor polimorfe ale SMD cu ajutorul metodelor optice și morfologice, Yokoyama și colab. (295) au preparat și descris trei polimorfi și doi solvați. Forma I se obține sub formă de prisme lungi, monoclinice, prin cristalizare din apă fierbinte sau metanol 95%, are $n_1(n\beta') = 1,677$ și $n_2(n\gamma') = 1,709$; Forma II se obține sub forma de romburi și ace mici, monoclinice, prin răcirea rapidă a unei soluții saturate de etanol la -12°C , are $n_1(n\beta) = 1,635$ și $n_2(n\gamma) = 1,659$. Forma III se obține sub forma de cristale prismatice sau tubulare, monoclinice, prin cristalizare din acetonă la temperatura camerei, are $n_1(n\alpha') = 1,671$ și $n_2(n\beta') = 1,707$. Forma IV și V sînt solvați și se obțin prin cristalizare din dioxan, respectiv cloroform. Solvatul IV formează cristale monoclinice, cu $n_1(n\alpha') = 1,613$ și $n_2(n\gamma') = 1,646$; solvatul V, ortorombic, are $n_1(n\alpha) = 1,629$ și $n_2(n\gamma) = 1,661$.

Spectrele IR și de difracție a razelor X ale formelor polimorfe I, II și III sînt identice cu cele descrise în literatură.

Pe baza datelor experimentale, autorii au tras următoarea concluzie: forma I, p.t. 212°, este forma stabilă la temperatura înaltă și metastabilă la

temperatura camerei. Forma II, biologic mai activă, este stabilă la temperatura joasă, metastabilă la temperatura camerei și nestabilă la temperaturi înalte $\sim 150^\circ$. Forma III, este stabilă numai la temperatura camerei. Forma IV (solvatul dioxanic) și forma V (solvatul cloroformic) sînt nestabile în aer și se transformă în cristale opace cu eliberarea solvenților.

Kuroda și colab. (187) a arătat că absorbția gastrointestinală la iepuri a formelor polimorfe ale SMD, administrată sub formă de suspensie pe cale orală sau intraduodenală, este afectată de gradul de tranziție al formei II, metastabile, în formele I și III. Forma II „stabilă” se recomandă a fi utilizată în scop farmaceutic; adiția de gelatină îi mărește stabilitatea.

Biodisponibilitatea celor trei polimorfi ai SMD a fost studiată de către Khalil și colab. (144) și Khalafallah și colab. (143), care au arătat activitatea superioară a formei II, metastabile.

Caramella, Conte și colab. (54, 73) au urmărit comportarea la comprimare directă a SMD forma polimorfă I și II. Pe baza proprietăților fizico-mecanice și tehnologice, a dezintegrării și solubilității comprimatelor cu amidon și lactoză, se recomandă utilizarea polimorfului II al SMD.

Spectre

Din datele publicate în literatura de specialitate privind polimorfismul sulfamidelor și mai ales din cele ale lui Yang și Guillory (293), reiese că diferențele principale care apar în spectrele IR ale diferitelor modificări polimorfe ale aceluiași compus sînt situate în regiunea vibrațiilor de valență a grupărilor $-\text{NH}_2$ și NH și a vibrațiilor de valență simetrice și asimetrice a grupării $-\text{SO}_2$.

Numărul mare al formelor polimorfe în clasa sulfamidelor se datorește, după majoritatea autorilor, posibilităților diferite de asociere a moleculelor prin legături de hidrogen intermoleculare care ar implica atît atomii de hidrogen N_4 al grupării aminice cît și atomul de hidrogen de la atomul de azot N_1 al grupării sulfonamidice substituite. La modificările polimorfe stabile legăturile de hidrogen sînt mai puternice (160).

Structura cristalină a unor forme polimorfe ale sulfamidelor bazate pe difracția cu neutroni și cu raze X, ca cele ale sulfanilamidei (74), sulfatiazolului (153) indică existența unor astfel de legături de hidrogen. Așa de exemplu sulfamida formează cristale ortorombice cu opt molecule în fiecare celulă elementară.

Fiecare moleculă, așezată în straturi paralele cu axa cristalografică c, formează legături de hidrogen cu alte patru molecule din același strat prin intermediul a două legături de hidrogen mai puternice (2,94 Å) și două legături de hidrogen foarte slabe (3,12 Å) de tip $\text{NH}\dots\text{O}$. Legăturile mai puternice formează un lanț de molecule în direcția X, straturile de molecule fiind legate între ele prin intermediul legăturilor mai lungi (3,06 Å), de tip $\text{NH}\dots\text{O}$, cu energii inferioare (75).

β -sulfanilamida și γ -sulfanilamida, ale căror structuri cristaline au fost determinate de către Alléaume și Decap (5, 6) formează cristale monocline în care celula elementară este constituită din patru molecule.

Substituirea unui atom de hidrogen de la atomul de azot N_1 influențează steric și electronic pe celălalt atom de hidrogen care poate participa la formarea legăturii de hidrogen.

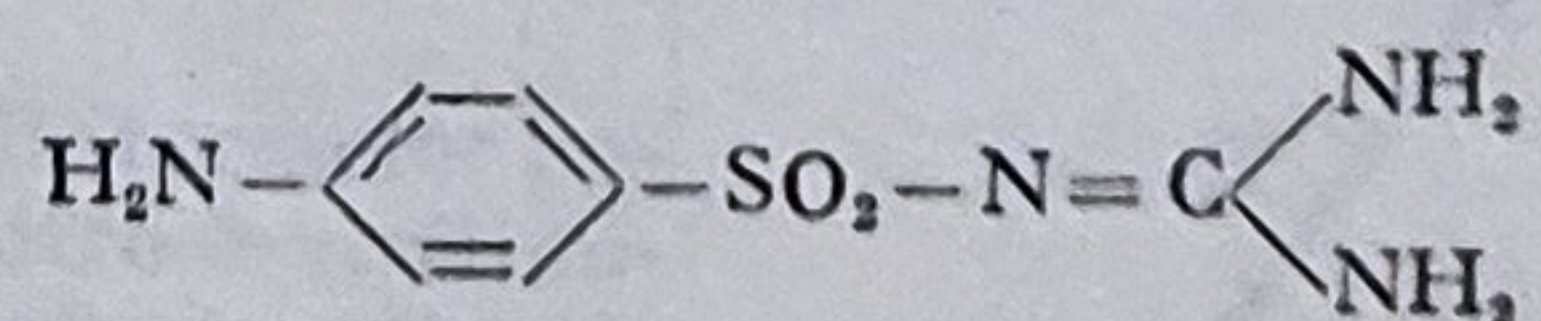
Grupele funcționale cu volum mare împiedică apropierea hidrogenului amidic de oxigenul sulfonamidic al moleculei învecinate; ele pot mări sau micșora densitatea de electroni a azotului amidic datorită unui efect inductiv sau de rezonanță afectând astfel tăria legăturilor de hidrogen ce s-ar putea forma (293). Ansamblul efectelor sterice, inductive sau de rezonanță ale grupărilor funcționale pot, în unele cazuri, să împiedice chiar formarea unor legături de hidrogen în care este implicat atomul de hidrogen amidic al sulfamidelor substituite. În astfel de cazuri polimorfismul se poate întâlni totuși, în cazul în care este posibilă o gamă variată de aranjamente ale legăturilor de hidrogen formate de atomii de hidrogen de la atomul N_4 sau dacă pot avea loc diferite tipuri de interacțiuni van der Waals între moleculele de sulfamidă.

Sulfacetamida, cu gruparea acetyl la N_1 , care mărește mult aciditatea celui alt atom de hidrogen al funcției amidice, comparativ cu sulfanilamida, nu prezintă modificatii polimorfe, absența acestora poate fi atribuită, probabil, formării unor legături de hidrogen puternice prin intermediul hidrogenului amidic. La absorbția unei cantități suficiente de energie pentru a rupe legăturile de hidrogen existente are loc deformarea cristalului, urmată de topirea sulfacetamidei. Atît p.t. (183°) cît și căldura de topire $5,35 \text{ kcal/mol}$ a sulfacetamidei sînt mai ridicate decît parametrii corespunzători sulfanilamidei, 166° și $5,27 \text{ kcal/mol}$.

De altfel în clasa sulfamidelor s-a constatat că substanțele care nu prezintă modificatii polimorfe au p.t. și călduri de topire superioare compușilor care au modificatii polimorfe.

Importanța contribuției atomilor de hidrogen de la atomul de azot N_1 în polimorfismul sulfamidelor poate fi observată în cazul sulfatiazolului, sulfametoxipiridazinei, care prezintă mai multe modificatii polimorfe, în timp ce la derivații acetilați corespunzători polimorfismul nu se întâlnește (293). Deși existența hidrogenului amidic este deosebit de importantă în existența polimorfismului sulfamidelor, totuși prezența sa nu este indispensabilă. Așa de exemplu sulfacetamida sodică și sulfaguanidina prezintă modificatii polimorfe. În primul caz la formarea legăturilor de hidrogen ar participa atomii de hidrogen de la azotul N_4 din gruparea paraaminică.

În cazul sulfaguanidinei, cu structura sa moleculară simetrică (218), cu trei grupe amino libere, mărește mult numărul posibilităților de formare a legăturilor de hidrogen. Așa cum s-a arătat, sulfaguanidina formează patru modificatii polimorfe și un solvat.



În cazul sulfabenzamidei, participarea grupării carbonil la formarea legăturii de hidrogen este mai mare comparativ cu celelalte grupe, ca urmare a unei delocalizări probabile a electronilor de la nucleul benzenic la oxigenul carbonilic. De altfel banda de absorbție a grupării carbonilice suferă în acest caz o deplasare către frecvențe mai mici (1680 cm^{-1}) și își modifică și forma (293).

Este interesantă comportarea sulfametizolului și sulfaetidolului, sulfamide, care diferă între ele numai prin natura radicalului metil, respectiv etil de la nucleul N_1 substituit.

Primul nu prezintă forme polimorfe suficient de stabile care să permită caracterizarea lor, în timp ce sulfaetidolul prezintă două modifi cații polimorfe. Punctul de topire mai ridicat al sulfametizolului, 257° , comparativ cu cel al sulfaetidolului, 187° , implică o structură mai compactă a rețelei cristaline a primului compus. Exemplul de mai sus ne arată că este dificilă prevederea existenței formelor polimorfe a unor substanțe numai pe baza analogiei și asemănării structurilor lor chimice.

În studiul lor detaliat privitor la polimorfismul sulfamidelor, Yang și Guillory (293) au arătat că N_1 -acetilsulfametoxipiridazina și unele modifi cații cristaline ale sulfabenzamidei, sulfapiridinei și sulfaetidolului au o comportare termică caracteristică substanțelor „plastic cristaline” — caracterizată prin entropii de fuziune foarte mici, sub 5 e.u. În astfel de cazuri, imediat înainte de topire, structura cristalină a acestor compuși este asemănătoare cu structura stării lichide; pentru distrugerea completă a rețelei cristaline, în astfel de cazuri, este nevoie numai de un mic procent suplimentar de stare dezordonată.

4.2.3. Antituberculoase

4.2.3.1. Etambutolul

Diclorhidratul de (+)N, N'-dietilen-bis-(2-aminobutan-1-ol) sau Etambutolul formează cristale incolore, ușor solubile în apă, solubile în etanol, insolubile în acetonă, cloroform; p.t. $196-202^{\circ}$; picratul p.t. $192-196^{\circ}$; $\alpha_D^{20} = 5,5$ la $+7$ ($c = 10\%$ apă) (106).

Etambutolul formează 4 forme polimorfe; produsul comercial, stabil la temperatura ordinară, conține polimorful II, care la încălzire la $71-72^{\circ}$

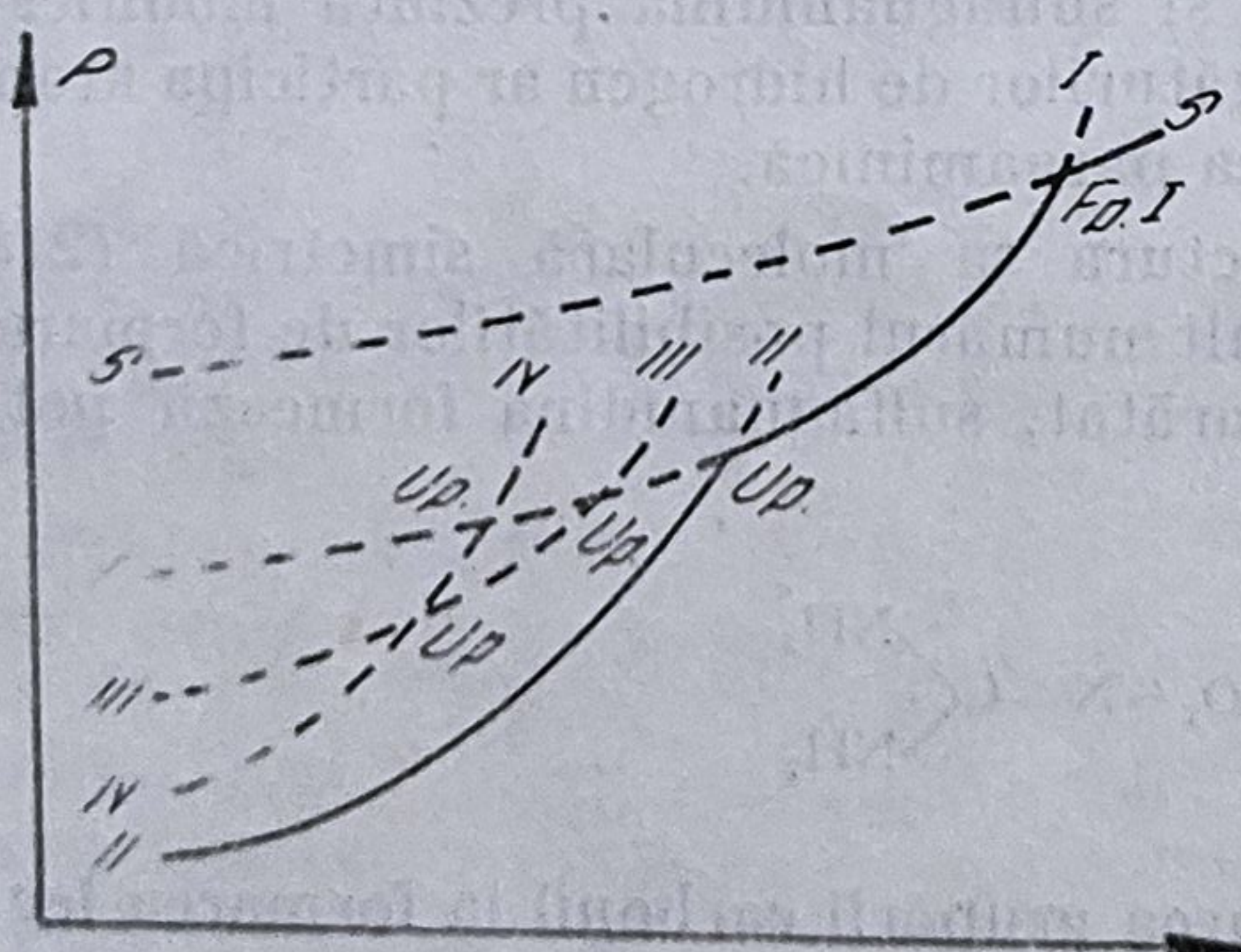


Fig. 4.34. Diagrama presiunii de vapor și a topiturii (s) a etambutolului.

trece în polimorful I, cu p.t. $195-200^{\circ}$. Modifi cația IV este metastabilă la temperatura camerei și trece în modifi cația III la $40 \pm 2^{\circ}$, care are un domeniu îngust de existență între aproximativ 40 și 45° , fiind enantiotropic cu IV și I (161).

Diagrama presiunii de vapor și a topiturii (S) se poate urmări în figura 4.34.

4.2.3.2. Protionamida

2-Propilisonicotintioamida sau Protionamida (Ektebin) (4.X) este o substanță medicamentoasă cu acțiune tuberculostatică, foarte greu solubilă în apă, solubilă în metanol, etanol și acetonă, greu solubilă în eter și cloroform. Are p.t. 138–142°; în NaOH 0,10, E(1%, 1 cm) 278 nm; în H₂SO₄ 0,1 n, la 234 nm, 414; la 275 nm, 331; în etanol 950 la 290 nm, 390.

Protionamida prezintă 4 forme polimorfe I p.t. 141°; II p.t. 136°; III p.t. 129° și IV, studiate termogravimetric DSC și cu ajutorul spectrometriei IR (178).

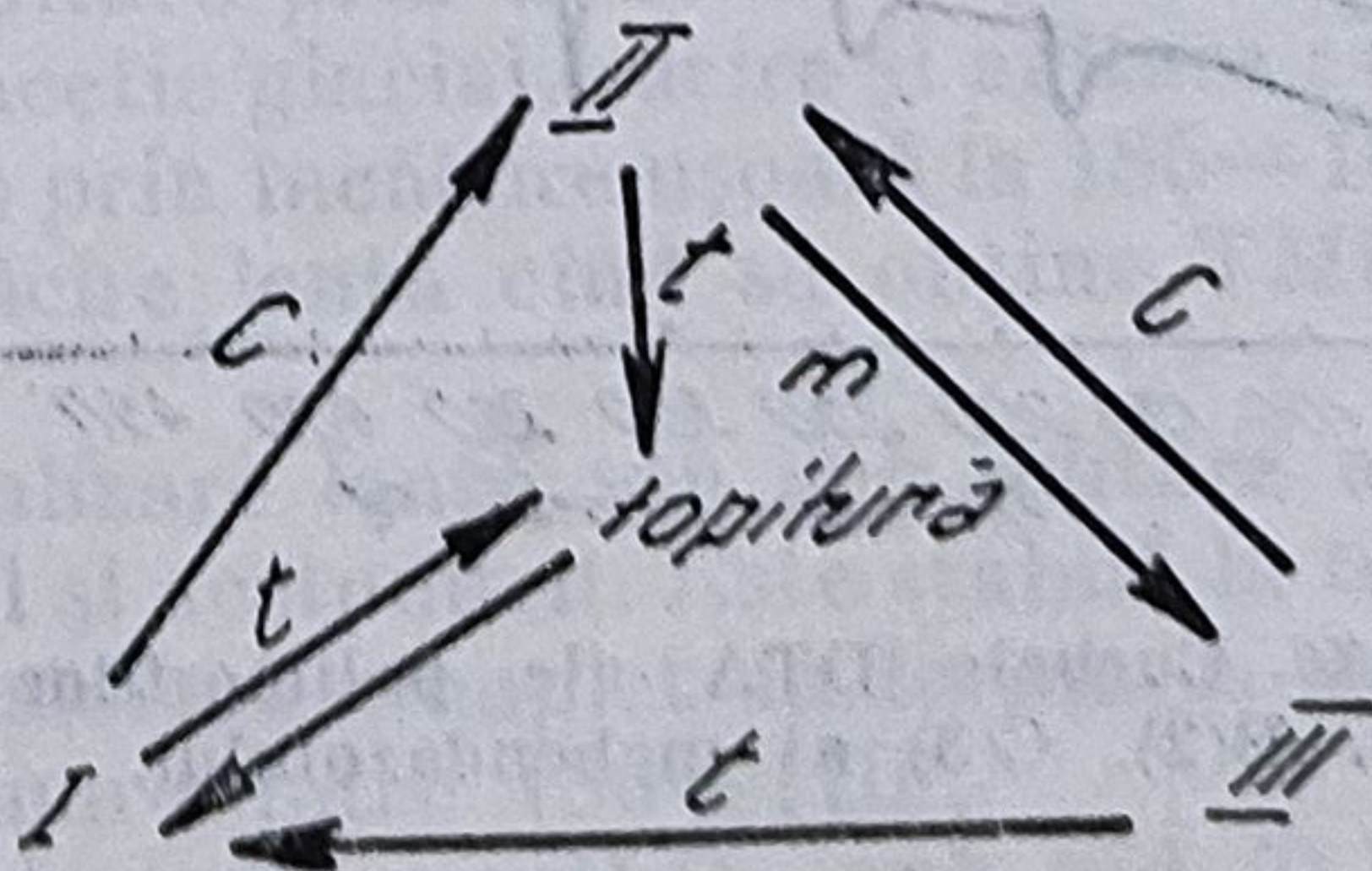
4.2.4. Antiprotozoarice

4.2.4.1. 1-Metil-3-nitro-5-vinylimidazolul

Substanță medicamentoasă cu acțiune antimicrobiană față de bacterii, fungi și protozoare (57), 1-metil-2-nitro-5-vinil imidazolul prezintă trei forme polimorfe, izolate și caracterizate cu ajutorul termomicroscopiei, DSC, spectrometriei IR și difracției razelor X, de către Pelizza și colab. (234). Punctele de topire, °C, ΔH în kcal/mol și ΔS cal/mol °K, prezintă valorile: I 108°; 5,46 respectiv 14,32; II 103°; 6,22; 16,54; III 15°; 0,16; 1,65; Curbele DSC indică un pic endoterm la 95°, cu o mică absorbție de căldură, în cazul modificății III, corespunde unei tranziții de tip solid-solid a formei III în I, cu p.t. 108°.

Forma I este stabilă la măcinare, la temperatura ordinară, în timp ce forma II se transformă în III, proces care este împiedicat prin adăugare de nujol; sînt fotosensibile cu schimbarea culorii de la galben la portocaliu intens, viteza de transformare fiind foarte mică pentru forma I; în condiții normale de temperatură și presiune formele I și III se transformă în forma II, transformare care poate fi corelată cu gradul de cristalinitate în cazul formei I și cu mărimea lor în cazul formei III. În figura 4.35 se pot urmări transformările celor 3 forme, nici una nefiind complet stabilă, între ele existînd transformări complexe.

Fig. 4.35. Transformările formelor polimorfe ale 1-metil-3-nitro-5-vinylimidazolului: c = temperatură ordinară; m = mărunțire; t = încălzire.



Spectrele IR ale formelor I, II prezintă deosebiri în frecvențele caracteristice grupărilor vinil γ CH (930 și 950 cm⁻¹), γ CH imidazolic (3 100 și 3 120 cm⁻¹ prezente și în spectrul soluției cloroformice și 848 și 860 cm⁻¹). Pe baza unor benzi în IR, autorii (234) admit un mod diferit de tasare al formelor I și II, care s-ar datora existenței moleculei în două conformații diferite în cele

două forme; ipoteza a fost confirmată în cazul formei II pe baza difracției razelor X al unui monocristal al acestei forme.

Forma polimorfă II este ortorombică, grup spațial Pbca, cu dimensiunile celulei elementare $a = 13,05(1)$, $b = 10,83(1)$, $c = 10,21(1)$ Å. Molecula este planară cu grupare vinil în poziția cis față de gruparea CH heterociclică.

4.2.5. Antihelmintice

4.2.5.1. Mebendazolul

Substanță medicamentoasă cu acțiune antihelmintică foarte puțin solubilă în apă sub 0,005% și o absorbție orală sub 0,2% din doza ingerată introdusă în terapia veterinară în 1971 (50), în cea umană în tratamentul bolii hidatice în 1976 (17), mebendazolul are p.t. $275-282^\circ$; E (1 cm, 1%) în 0,1 N NaOH 90% isopropanol; 270 (800), 355 (650); în 0,01 N HCl/90% isopropanol; 234 (1 000), 288 (525). Prezintă trei forme polimorfe A, B, C, studiate cu ajutorul spectroscopiei IR, de masă și ATD, de către Himmelreich și colab. (123).

Spectrele IR ale celor 3 polimorfi prezintă diferențe caracteristice în formă și intensitate a vibrațiilor de valență a grupării carbonilice ($1\,700-1\,730\text{ cm}^{-1}$) și aminice ($3\,540-3\,410\text{ cm}^{-1}$).

Din curbele DTA (fig. 4.36) rezultă că cei trei polimorfi prezintă un pic endoterm comun la 235°C care corespunde descompunerii termice cu formarea

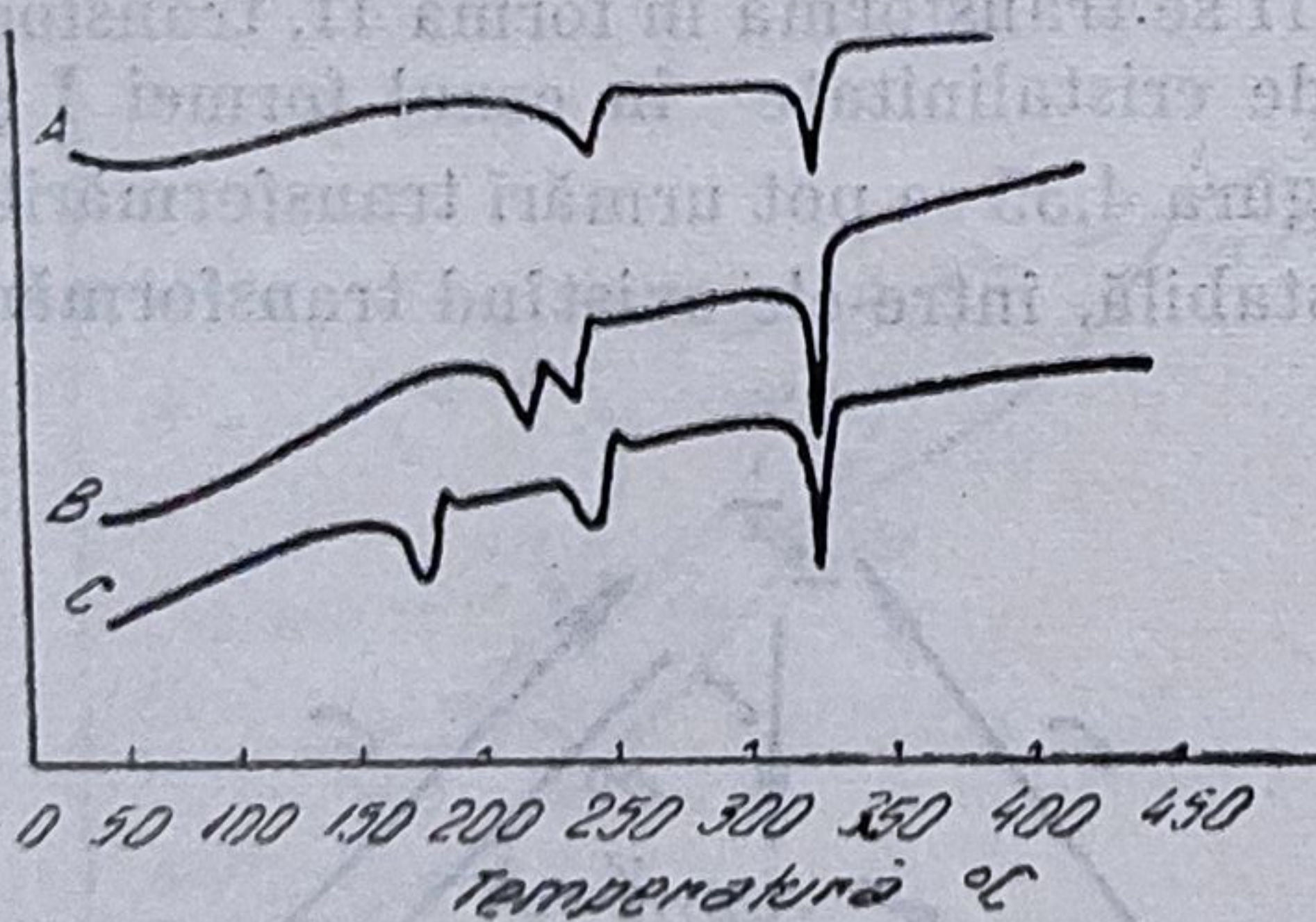


Fig. 4.36. Curbele DTA ale polimorfilor A(I), B(2), C(3) ai mebendazolului.

unui amestec a compușilor II, III și IV. Încălzit în aer la 270° , răcit și introdus în spectrometru de masă s-a stabilit prezența compușilor II, 2-amino-5-benzoil-(1H)-benzimidazol, III 2-izo-cianato-5-benzoil-(1 H), benzimidazol și IV 1-metil-2-amino-5-benzoil-(1 H)-benzimidazol, dintre care compușii II și IV au constituit componentele majore.

Polimorfii B și C prezintă picuri endoterme adiționale la 210° , respectiv 170° . La încălzire sub 235° polimorfii B și C se transformă în forma A, cu

stabilitate maximă. Stabilitatea lor termodinamică variază în ordinea $A > C > B$. Transformarea de tip $C \rightarrow A$ are loc la 171° iar de tipul $B \rightarrow A$ la 210° , potențialul chimic al formei A este cu aproximativ $3,2\text{ KJ mol}^{-1}$, mai mic decât al formei C și cu $4,9\text{ KJ mol}^{-1}$ mai mic decât al formei B.

Solubilitatea în apă a celor trei polimorfi, în $\text{mg ml}^{-1} \times 10^3$ este: $A = 0,984 \pm 0,05$; $B = 7,13 \pm 0,5$ și $C = 3,54 \pm 0,5$.

4.2.5.2. Oxylozanida

2,2'-Dihidroxi-3,3', 5,5'-6-pentaclorobenzanilida, se prezintă sub formă de cristale cu p.t. 209—211°, cu acțiune antihelmintică, formează 3 modificări polimorfe, caracterizate cu ajutorul spectroscopiei IR, prezentând diferențe în regiunea 1 100—1 350 cm^{-1} , difracției razelor X și DSC, de către Pearson și col. (237).

Solubilitatea în apă a formelor polimorfe variază în ordinea: forma III > forma II > forma I iar stabilitatea în ordinea I > II iar III intermediară între I și II. Astfel solubilitatea polimorfului III este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât a formei II și de aproximativ 4 ori mai mare decât a formei I. Solubilitatea în p.p.m. în 0,1% g/v Tween 80, este de aproximativ 28 pentru polimorful I, 73 pentru II și 109 pentru III, în 24 ore.

Forma III cu solubilitatea cea mai mare este stabilă sub formă de suspensie. Stabilitatea formei II în suspensie depinde de proba folosită; impuritățile adsorbite influențează solubilitatea substanței și stabilitatea suspensiilor.

4.2.6. Chemioterapice

4.2.6.1. Trimetoprim

2,4-Diamino-5-(3, 4, 5-trimetoxibenzil) pirimidina, (trimetoprim, TMP), este o pulbere cristalină, greu solubilă în apă, cu p.t. 200—203°, în 0,1 N NaOH, E (1 cm, 1%), 288 nm (276); în 0,1 N HCl 273 nm; în etanol 289 nm. Are o acțiune chemioterapeutică și prezintă trei forme polimorfe, un monohidrat, un solvat în benzen 1:1 și unul în N, N-dimetilanilină: 1:1, preparați și caracterizați de către Bettinetti și col. (21), utilizând spectroscopia IR, ATD și difracția razelor X.

Forma I a fost obținută prin: a) cristalizarea unei soluții saturate la fierbere din solvenți organici la temperatura ordinară sau prin răcire bruscă la -12° și uscarea cristalelor obținute pe P_2O_5 timp de 24 ore; b) evaporarea la temperatura ordinară sau după concentrare pe baie de apă la presiune redusă a unei soluții saturate în solvenți organici a TMP; c) precipitarea unei soluții saturate în solvenți organici, prin adăugare de apă distilată, după 24 ore, filtrare și uscare ca la punctul a); precipitare prin neutralizare cu o soluție de NaOH 1,0 N a unei soluții 5% în acid acetic glacial, răcire și agitare; d) sublimare a TMP la presiune redusă (0,1 mm) prin încălzire ușoară la 185—188°C; a) cristalizare din topitură (240°) prin răcire lentă când se obține TMP sub formă de sferuleți.

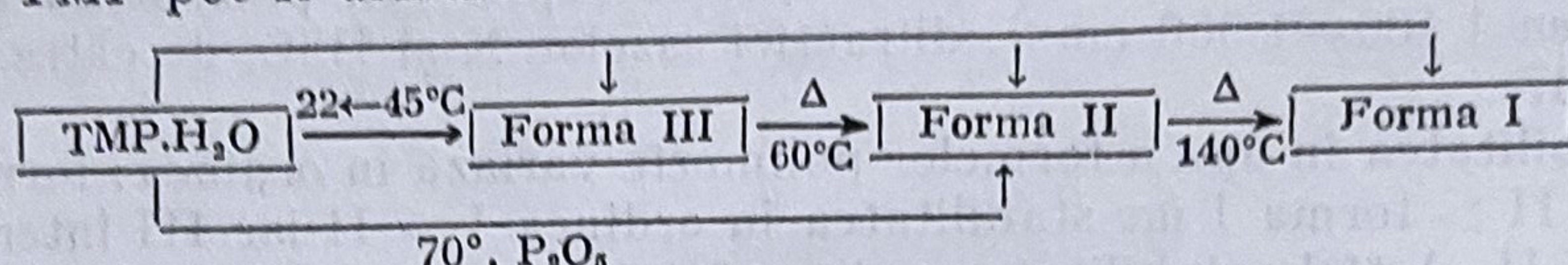
Forma II a fost obținută prin cristalizare lentă sau sub agitare a unei soluții de acetat de etil, acetat de isopropil și acetonitril. Este stabilă la temperatura ambiantă, iar la încălzire se transformă complet în forma I. Termomicroscopic se observă această transformare între 130—170°.

Forma III a fost izolată prin deshidratarea pe P_2O_5 , sub vid (0,1 mm) a monohidratului; formează o masă cristalină constituită din prisme alungite curbate. În funcție de temperatura la care are loc deshidratarea se obține forma III, între 22 ± 45°C, forma II, între 50 ± 130°C sau forma I peste 130°C.

Monohidratul a fost obținut, sub formă de cristale aciculare, prin cristalizarea lentă a unei soluții apoase la pH 7,5. La încălzire pierde molecule de apă la aproximativ 65° și se transformă în forma II cu p.t. 200°C. În spectrul IR

prezintă benzi de vibrație caracteristice apei de cristalizare la 3 600 și 850 cm^{-1} (45) (302).

Comportarea la încălzire și deshidratare a celor patru modifiții cristaline ale TMP pot fi urmărite în schema :



Prin cristalizarea unei soluții a TMP în benzen la fierbere sau în N, N-dimetilanilină la 135°, la temperatura ordinară sau răcire la -12°C au fost obținuți solvații : $\text{TMP} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$, respectiv $\text{TMP} \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$. În mod analog a fost obținut formiatul TMP. HCOOH și clorhidratul $\text{TMP} \cdot \text{HCl}$.

Spectrele IR ale solvaților indică formarea probabilă a unei legături de hidrogen între TMP și solvent sau o interacțiune de tip dipol-dipol indus, caracteristice formării solvaților (124) (257).

În cazul formiatului, în analogie cu acetatul, este posibil o angajare a atomului de azot protonat N-1 pirimidinic într-o legătură de hidrogen cu N-1 aminic din poziția 2 (147).

Spectrele IR ale formelor polimorfe I, II și III indică diferențe mai ales în regiunea spectrală 3 500—3 000 cm^{-1} mai ales în ceea ce privește asocierea moleculelor în rețeaua cristalină în funcție de modul de legare al hidrogenului de la gruparea diaminopirimidinică (147).

4.2.7. Citostatice

4.2.7.1. Mercaptopurina

Mercaptopurina, Puri-Nethol, Leukerin sau mercapto-6-purina formează cristale prismatice, gălbui, insolubile în apă, greu solubile în alcool, insolubile în eter ; p.t. $\sim 300^\circ\text{d}$; în 0,1 N HCl, E(1% 1 cm) 325 nm.

Kuroda și col. (188) în cercetările efectuate privind solubilitatea formelor polimorfe și ale hidratului mercaptopurinei a descris și studiat cu ajutorul spectrelor IR, DTA-TG, difracția razelor X și prin microscopie următorii polimorfi : forma I $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$; forma I—TX $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{S}$ și forma III, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{S}$.

Spectrele IR ale polimorfilor și hidratului mercaptopurinei, în nujol, precum și curbele DTA-TG sînt indicate în figura 4.37 și figura 4.38.

Temperatura de tranziție a formei I-TX în II-TX hidr. are loc la 127°, căldura de tranziție 2,15 kcal/mol, ΔG 333,2 cal/mol, căldura de solubilitate a formei I-TX 8,77 kcal/mol și a formei II-TX hidr. 6,62. Solubilitatea în apă la 25° scade în ordinea : forma III—II anh. — II—TX hidr.—I—TX \simeq I.

În funcție de temperatură, solubilitatea formelor I-TX și II-TX hidratat poate fi urmărită în figura 4.39.

4.2.7.2. Pipobroman

Pipobromanul sau 1,4-bis(-3-bromopropionil) piperazina (4.XV), cu acțiunea citostatică se prezintă ca o pulbere cristalină albă, cu p.t. 101—107°C, greu solubilă în apă, eter, solubilă în acetonă și etanol, ușor solubilă în clorform. Absorbție maximă în HCl 0,1 n la 231 nm.

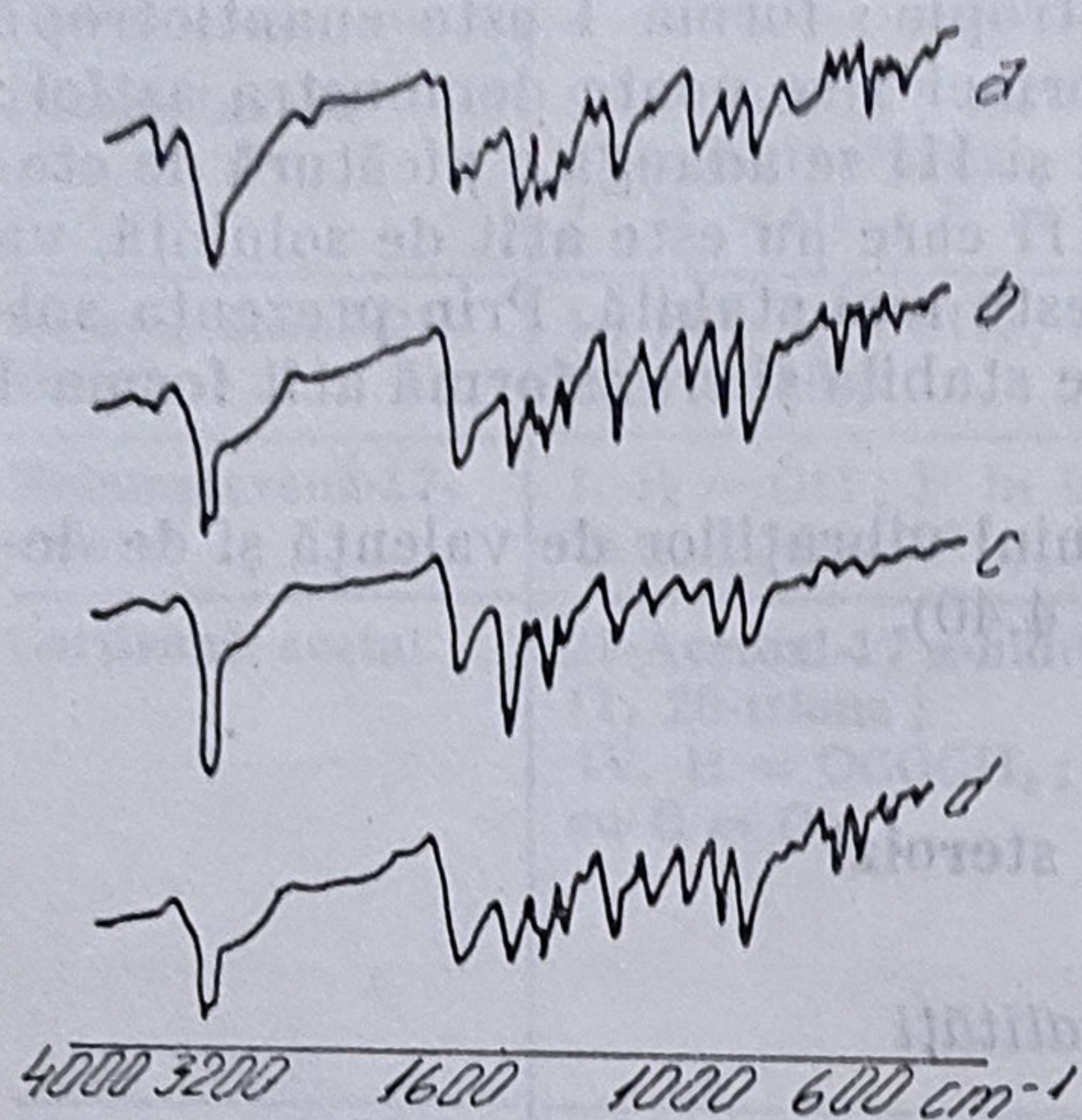


Fig. 4.37. Spectrele IR ale polimorfilor mercaptopurinei și al hidratului (nujol): a = F_I și F_{I-TX} ; b = F_{II} hidrat și F_{II-TX} hidrat; c = F_{II} anhidră și F_{II-TX} anhidră; d = F_{III} .

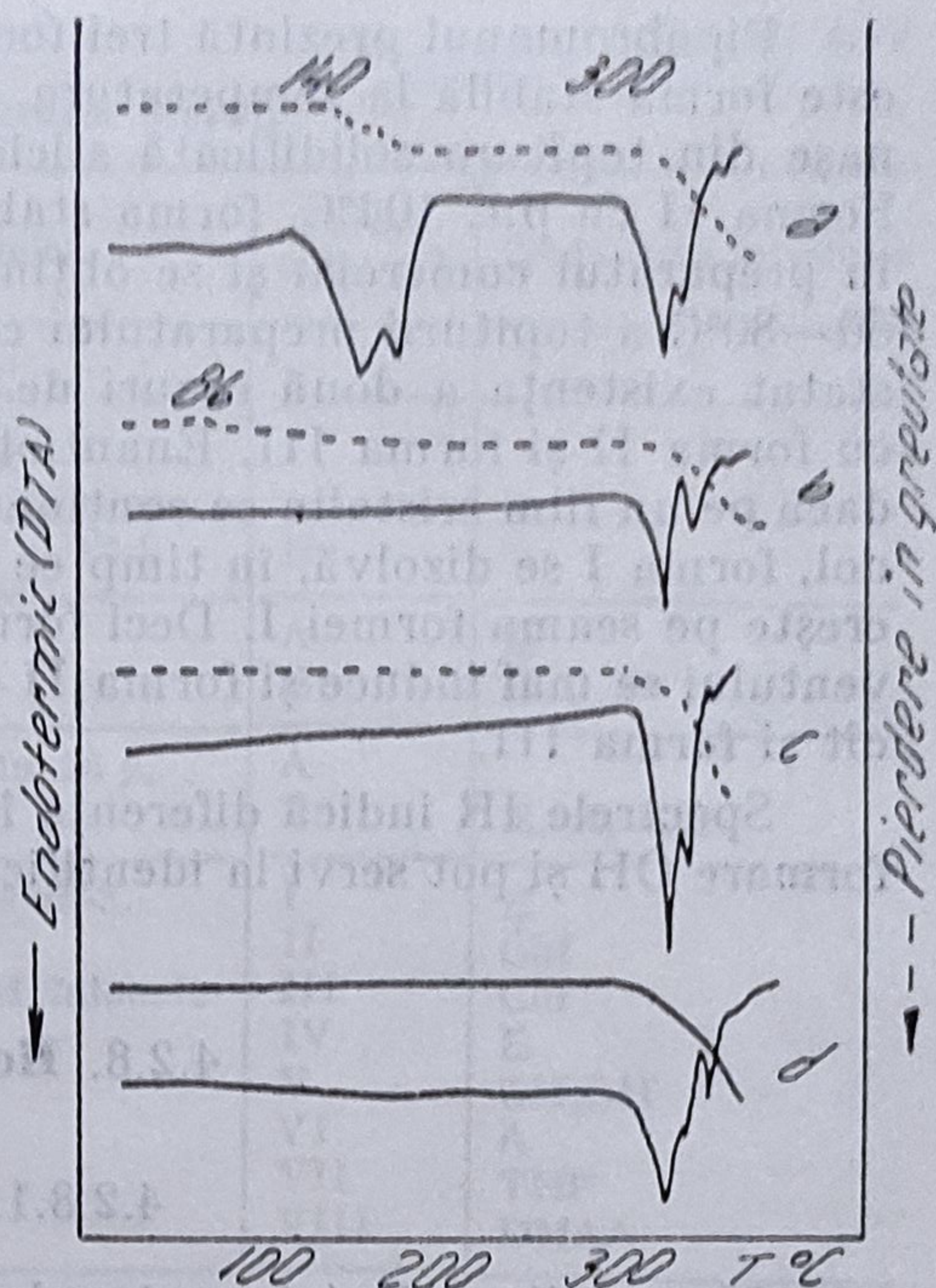


Fig. 4.38. Curbele DTA-TG ale polimorfilor mercaptopurinei și al hidratului (încălzire $10^\circ/\text{min}$): a = F_I și F_{I-TX} ; b = F_{II-TX} hidrat; c = F_{II} anhidră și F_{II-TX} anhidră; d = F_{III} ; --- curbele DTA; ---- curbele TG.

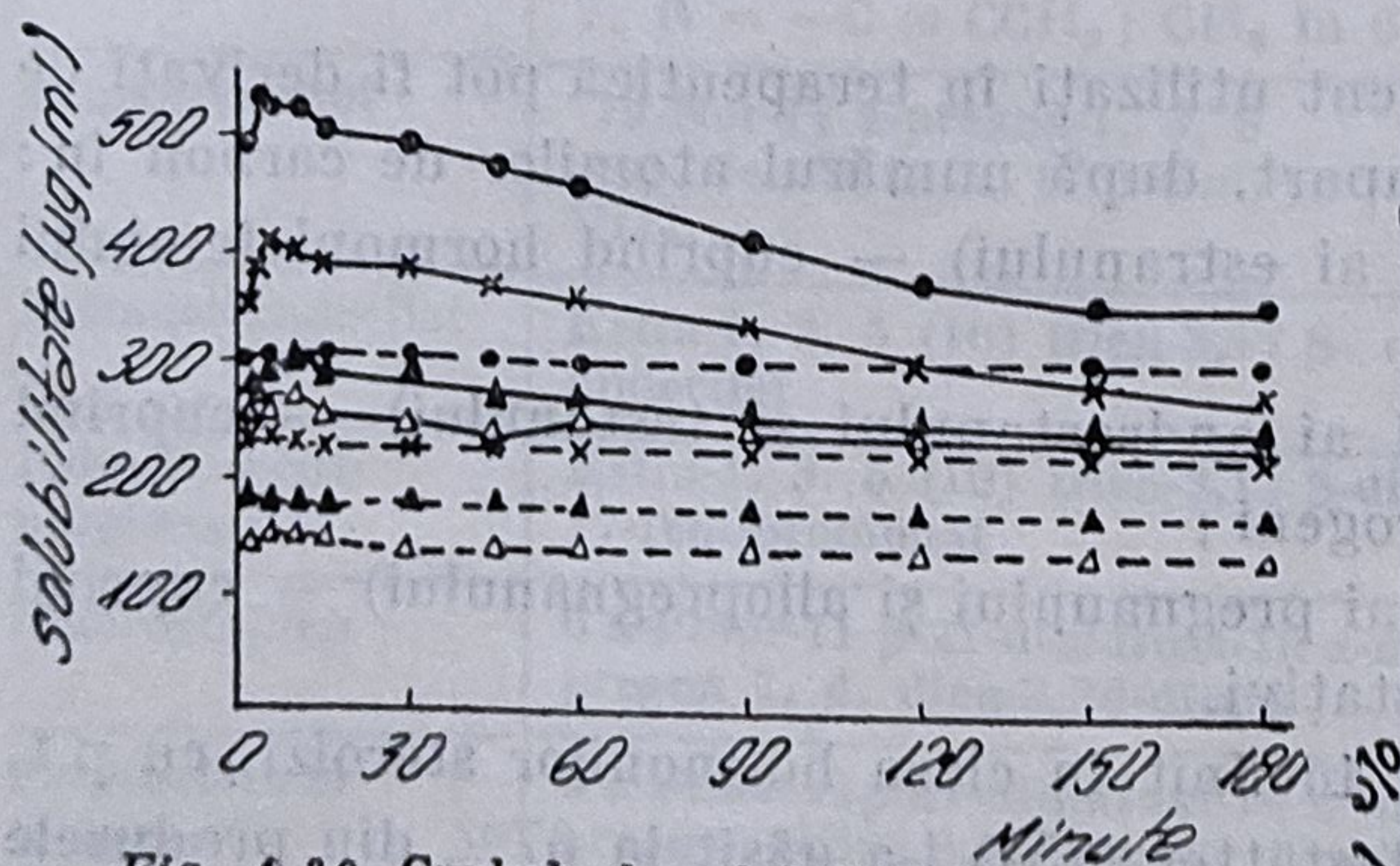


Fig. 4.39. Curbele de solubilitate în apă ale formelor I-TX și II-TX hidrat al mercaptopurinei: ... forma I-TX; — forma II-TX hidrat; la 35° ; ○ la 30° ; ▲ la 25° ; △ la 2° .

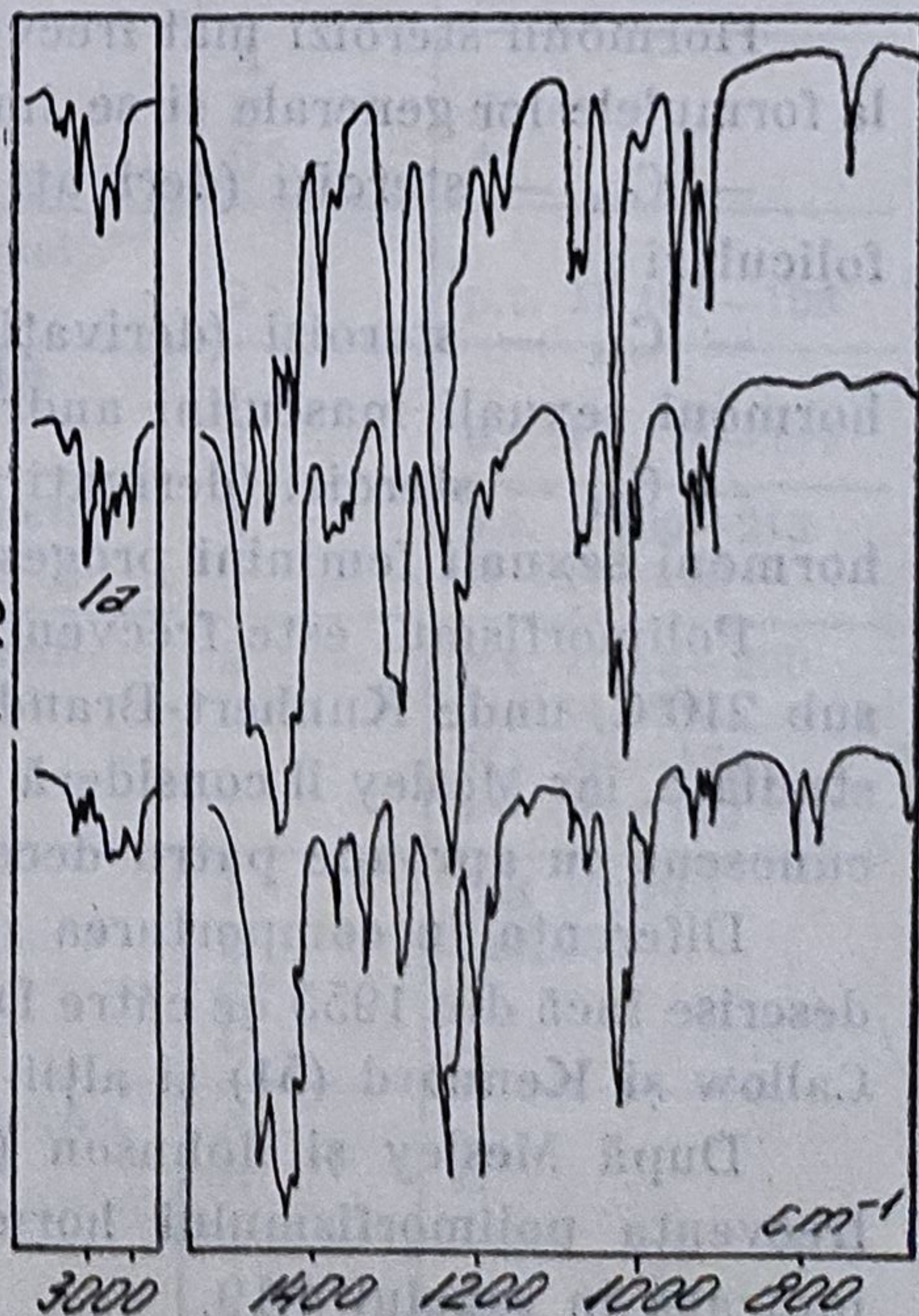


Fig. 4.40. Spectrele IR ale polimorfilor I, II, III și pipobromatului.

Pipobromanul prezintă trei forme polimorfe (178). Forma I cu p.t. 106°C este forma stabilă la temperatura înaltă și cristalizează sub forma de basto-nașe din topitura solidificată sticlos a preparatului comercial la 90—100°C. Forma II cu p.t. 104°C, forma stabilă la temperatura camerei este prezentă în preparatul comercial și se obține sub forma de sferuliți prin încălzirea la 50—80°C a topiturii preparatului comercial. Kuhnert-Brandstätter M. a constatat existența a două cazuri de enantiotropie: forma I este enantiotropă cu forma II și forma III. Enantiotropia formei I se poate demonstra astfel: dacă pe un film cristalin ce conține forma I și III se adaugă o picătură de etanol, forma I se dizolvă, în timp ce forma III care nu este atât de solubilă, va crește pe seama formei I. Deci forma III este mai stabilă. Prin prezența solventului se mai induce și forma II care este stabilă și transformă atât forma I cât și forma III.

Spectrele IR indică diferențe în domeniul vibrațiilor de valență și de deformare OH și pot servi la identificare (fig. 4.40).

4.2.8. Hormonii steroizi

4.2.8.1. Generalități

Hormonii produși de cortexul glandelor suprarenale și de glandele sexuale (gonade), fac parte dintr-o clasă de substanțe mult răspândite în natură denumite *steroizii*, care posedă scheletul de carbon tetra ciclic al 1,2-ciclopentano-perhidrofenantrenul. Diferitele clase de steroizi se deosebesc între ele prin gradul de nesaturare al nucleului tetraciclic, natura substituenților și a catenelor laterale.

Hormonii steroizi mai frecvent utilizați în terapeutică pot fi derivați de la formulele lor generale și se împart, după numărul atomilor de carbon în:

- C₁₈ — steroizi (derivați ai estranului) — cuprind hormoni feminini foliculari;

- C₁₉ — steroizi (derivați ai androstanului și testanului) — cuprind hormoni sexuali masculini androgeni;

- C₂₁ — steroizi (derivați ai pregnanului și allopregnanului) — cuprind hormoni sexuali feminini progestativi.

Polimorfismul este frecvent întâlnit în clasa hormonilor steroizi, cu p.t. sub 210°C, unde Kuhnert-Brandstätter (154) l-a găsit la 67% din produsele studiate, iar Mesley îl consideră mai degrabă o regulă decât o excepție. El este cunoscut cu aproape patru decenii în urmă.

Diferența în comportarea spectrelor IR a unor hormoni steroizi au fost descrise încă din 1955 de către Dickson și col. (79), Smakula, Gori și col. (266), Callow și Kennard (51) și alții (238) (247).

După Mesley și Johnson (209), Mesley (210) și alți cercetători (163), frecvența polimorfismului hormonilor steroizi utilizați în terapeutică este indicată în tabelul 4.19.

Tabelul 4.19

Polimorfismul hormonilor steroizi

Denumirea comună internățională	Denumire și formulă chimică	Forma polimorfă	Cristalizare în soluție
1	2	3	4
Betametazonă	9 α -Fluoro-16 β -metil-11 β 17 α 21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona I; R = OH; F în 9 α , CH ₃ în 16 β	A B*	E
Betametazonă-21- acetat	1; R = OCOCH ₃ ; F în 9 α , CH ₃ în 16 β	A B*	E E
Betametazonă-17- valerat	I, R = OH; F în 9 α , CH ₃ în 16 β , 16 α , O CO (CH ₂) ₈ CH ₃	A B*	E, A, Chf
Cortizonă acetat	21-Acetoxi-17 α -hidroxipregn-4-en-3, 11, 20-triona; IV, R = OCOCH ₃ ; 11 β -OH înlocuit cu C = O	I II III IV V VI VII VIII	E Chf Chf E CH ₃ OH A THF DMAA
Dexametazonă acetat	9 α -Fluoro-16 α -metil-11 β , 17 α 21 trihidroxipregna-1,4-dien 3,20-diona; I, R = OCOCH ₃ ; F în 9 α , CH ₃ , în 16 α	A B C d	E A Chf A
Dimetilsteronă	17 β -Hidroxi-6 α , 21-dimetil-17 β - pregn-4-en-20-in-3-ona; V, R = -C \equiv CCH ₃ ; CH ₃ în 6 α	A B*	A E, A, Chf
Etinilestradiol	19-Nor-17 α -pregna-1, 3, 5 (10)-trien-20-in-3, 17 β -diol); VIII	A B C*	E, A A
Estradiolundecilat	Estra-1, 3, 5 (10) trien-3,17 β - diol undecilat	2	p.t. II 105-106
Estradiolfenil- propionat	Estra-1, 3, 5 (10) trien-3,17 β -diol 17-fenilpropionat	2	p.t.II 115-117
Fluocortolonă	6 α -Fluor-11 β -21-dihidroxi-16 α -metil- pregna 1, 4, dien-3,20-diona	2	p.t. I 200-213 II 184-190
Fluocortolonă pivalat	6 α -Fluor-11 β -21-dihidroxi-16 n-metil- pregn-1,4-dien-3,20-dion-21 pivalat	2	p.t. I 185-200 II 184-191 III 168-178 IV 165-172
Fludrocortisonă acetat	21-Acetoxi-9 α -fluoro-11 β , 17 α -dihidroxi pregn-4-en-3,20-diona; IV, R = OCOCH ₃ ; F în 9 α	A B C* D	Chf (100°C) Chf, A
Fluocinolonă acetonid	6 α , 9 α -Difluoro-11 β -21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropiliden-dioxipregna-1,4- dien-3,20-diona; II, F în 6 α	A B	E

Tabelul 4.19 (continuare)

1	2	3	4
Hidrocortizonă	11 β -17 α 21-Trihidroxi-pregn-4-en-3,20-diona ; IV ; R = OH	A B	E, A Chf
Metilprednisonă***	6 α -Metil-11 β -17 α 21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona ; I, R = OH ; CH ₃ în 6 α	A B	A, Chf A
Metandriol	17 α -Metil- Δ^5 -androst-3,17-diol	3	p.t. I 205–208° II 202–205° III 198–200
Norethandrolonă	17 β -Hidroxi-19-nor-17 α -pregn-4-en-3-ona ; VI, R = CH ₂ CH ₃	A B	A, Chf E
Prednisonă	11 β -17 α , 21-Trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona ; R = OH	A B	A, Chf B
Prednisonă-trimetilacetat	I, R = OCOC(CH ₃) ₃	A B C	A E Chf
Prednisonă	17 α 21-Dihidroxipregna-1,4-dien-3,11, 20-triona ; I, R = OH ; 11 B–OH înlocuit cu C=O	A B	E, A, Chf Chf
Prednisonă acetat	I, R = OCOCCH ₃ ; 11 β -OH înlocuit cu C=O	A B	E A, Chf
Progesteronă	Pregn-4-2n-3,20 diona ; III, R=H	A B	Chf E, A
Pregnenolonă acetat	3 β -Acetoxi pregn-5-en-20-ona	5	p.t. I 151 II 144 III 140 IV 120
Spironolactonă	17 α -Acetiltio-17 β -hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21 acid carboxilic γ -lactona, IX	A B C*	A E, A, Chf
Testosteronă	17 β -Hidroxiandrost-4-en-3-ona ; V ; R=H	A B C	A, Chf A Chf
Testosteronă caprinat	4-Androst-17 β -caprinat-3-ona	2	p.t. I 55 II 46–48
Testosteronă ciclohexan propionat	4-Androst-17 β -ciclohexil-propionat-3-ona	2	II 75–77
Triamcinolonă	9 α -Fluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxipregna-1,4-dien, 3,20-diona	A B	E, A
4-Clortestosteronă	4-clor-17 β -hidroxi-4-androst-3-ona	3	p.t. I 184–188 II 148–154

* Amorfă : A = acetonă, E = etanol, Chf = cloroform ; THF = tetrahidrofuran ; DMAA = N.N. dimetilacetamida.

** Forma B este identică cu forma „b” a lui Röpke.

*** Forma B corespunde cu forma II a lui Higuchi și colab. (122).

Formele polimorfe ale hormonilor steroizi studiate de autori au fost obținute prin cristalizare pe baia de apă din soluții în etanol, metanol, acetonă, cloroform sau un amestec al acestora.

Hormonii steroizi, ca multe alte substanțe anorganice sau organice, cristalizează cu diferite molecule de solvenți. Așa cum se știe cristalele rețin adesea solventul prin simplă adsorbție; în alte cazuri solventul poate face parte integrantă din cristal unde se găsește în proporții stoechiometrice cu moleculele substanței, participând la organizarea rețelei reticulare, care are un rol important la solubilizare.

În astfel de cazuri, examenul microscopic indică o structură diferită de cea a produsului desolvatat, care poate duce la interpretări greșite, atribuind substanței o stare de dimorfism.

Kuhnert-Brandstätter și Grimm (163) au denumit acest fenomen „pseudopolimorfism” și consideră frecvența lui în această clasă, de aproximativ 20—30 %.

4.2.8.2. 5 α -Androstan-3 α , 17 β -diolul

5 α Androstan-3 α , 17 β -diolul formează două forme polimorfe: I cu p.t. 227°C, II la care nu s-a putut determina p.t., precum și un solvat metanolic 3 : 1 (165). Prezintă un fenomen de transformare asemănător cu cel al cipionatului de estradiol. Forma stabilă la temperatura înaltă, forma I, la răcire între 100—50°C se transformă în forma stabilă la temperatura joasă, forma II (enantiotropie).

Solvatul metanolic se obține prin cristalizarea formei anhidre din metanol. La încălzire la 75°C cedează solventul, trecând în forma anhidră.

Spectrul IR al formei II prezintă diferențe față de cel al solvatului în domeniul vibrațiilor de valență CH. Forma II are o bandă dublă la 3 440/3 390 cm^{-1} în timp ce la solvat banda este la 3 330/3 290 cm^{-1} . Spectrul formei I, care este stabil numai la temperatură înaltă, nu a putut fi înregistrat.

4.2.8.3. 5 α -Androstan-3 β , 17 β -diolul

Folosind analiza termomicroscopică, DSC și spectroscopia IR, Kuhnert-Brandstätter și Winkler (164) indică prezența a 4 forme polimorfe ale 5 α -androstan-3 β , 17 β -diolului; I cu p.t. 168—169°C, II cu p.t. 163—164°C III cu p.t. 158—161°C, IV cu p.t. 146—147°C precum și a unui hidrat (1 : 1).

Prezintă o mare afinitate pentru apă; chiar din solvenți anhidri cristalizează hidratul. ATM, DSC și AG efectuate de autori indică următoarele procese: dezvoltarea hidratului începând de la 100° (P), topirea neomogenă la 145—155°C (P₂) cu formarea formei III care topește la 158—161°C (P₃), solidificarea topiturii reziduale (pic exoterm) și topirea formei I (P₄) (fig. 4.41).

Spectrul IR al formei I prezintă o bandă slabă la $3\,640\text{ cm}^{-1}$ și una lată la $3\,235\text{ cm}^{-1}$. La forma IV această bandă este deplasată la $3\,340\text{ cm}^{-1}$, iar la hidrat în acest domeniu apar trei maxime ($3\,485$, $3\,390$ și $3\,230\text{ cm}^{-1}$).

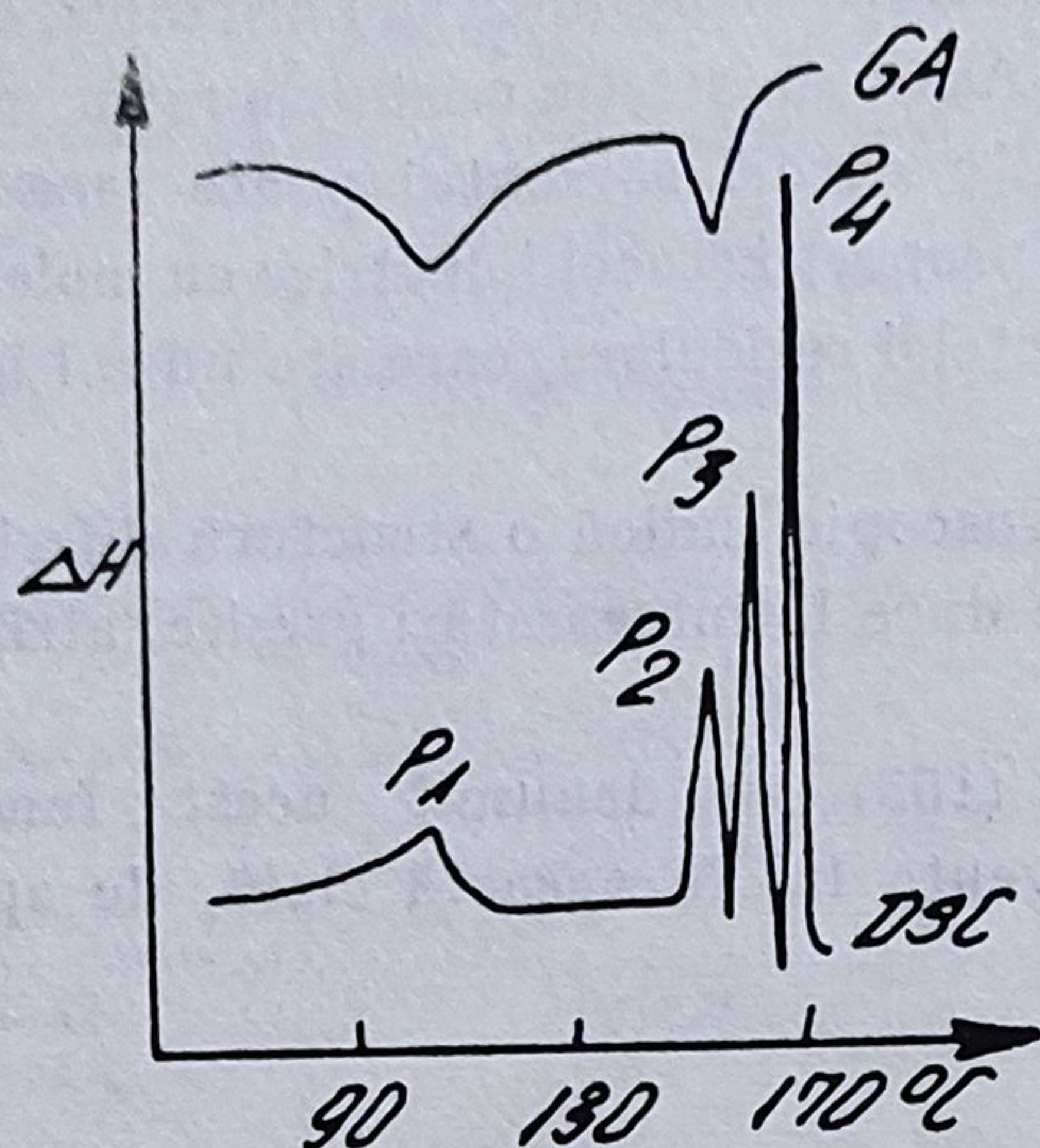


Fig. 4.41. Curbele DSC și AG ale hidratului 5- α -androstan-3- β -17- β -diolului.

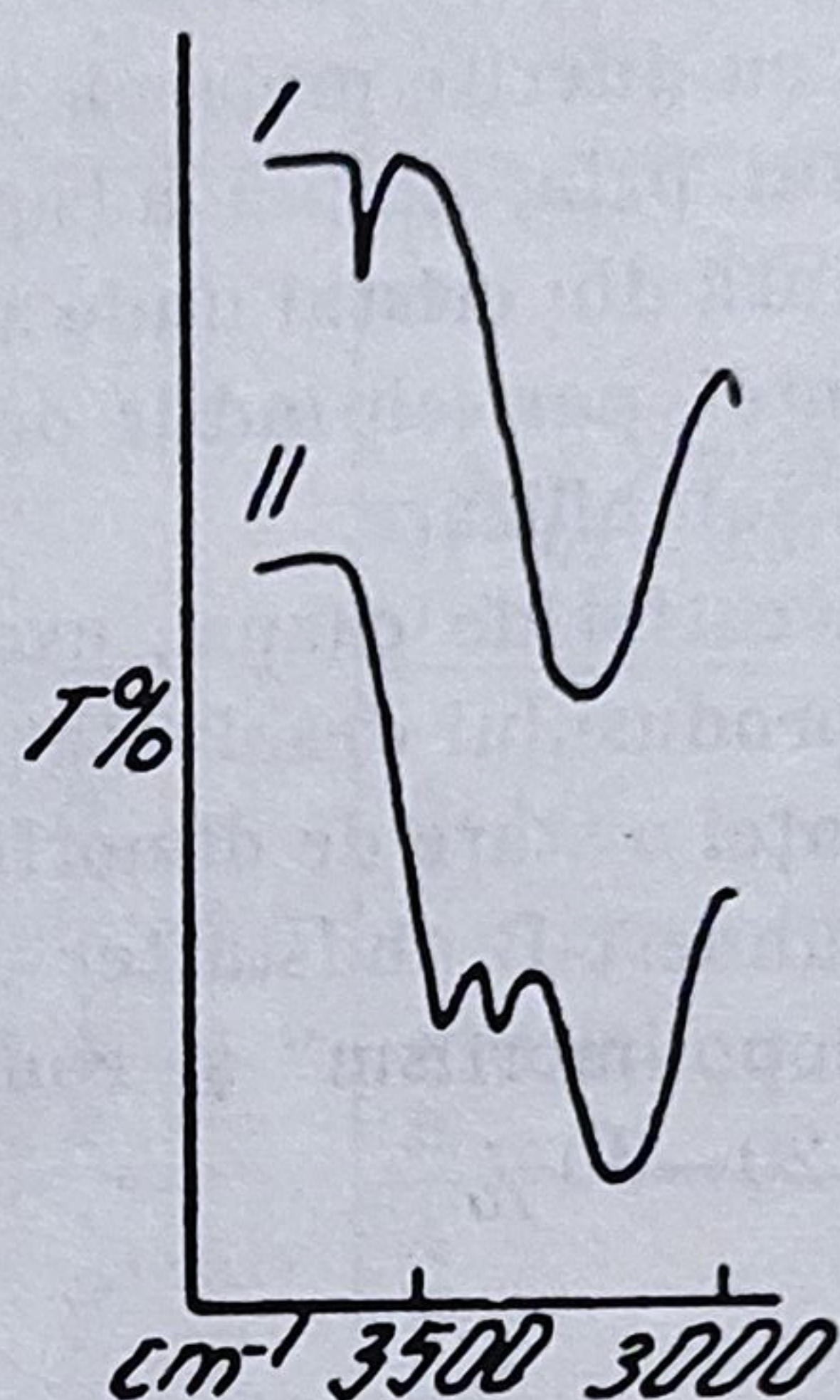


Fig. 4.42. Spectrele IR ale polimorfilor I, II, la 17 α -metilandrostan 3 β -17 β -diolul.

4.2.8.4. 17 α -Metilandrostan-3 β , 17 β -diolul

Autorii (164) au indicat prezența a două forme polimorfe, I cu p.t. 213°C , II cu p.t. 205°C și a unui hidrat (raport molar 1 : 1).

17 α -Metilandrostan-3 β , 17 β -diolul prezintă o mare afinitate pentru apă, încît la cristalizarea din majoritatea solvenților precipită hidratul. La încălzire la $100\text{--}105^{\circ}\text{C}$, hidratul cedează apa cu trecerea în forma anhidră. În Sil-gel în acest domeniu se observă degajarea de bule de gaz.

Spectrele IR a celor trei forme cristaline se diferențiază în domeniul vibrațiilor de valență OH. Forma I prezintă o bandă slabă la $3\,620\text{ cm}^{-1}$ și una lată la $3\,270\text{ cm}^{-1}$, iar hidratul 3 benzi una la $3\,480$, alta la $3\,395$ și la $3\,190\text{ cm}^{-1}$ (fig. 4.42).

4.2.8.5. Androsten-3 β , 17 α -diolul

Androsten-3 β , 17 α -diolul prezintă două forme polimorfe, I cu p.t. $202\text{--}205^{\circ}\text{C}$, II cu p.t. $190\text{--}195^{\circ}\text{C}$, un solvent metanolic și un hidrat.

Forma I se obține prin încălzirea formei II. Forma II se formează spontan la răcirea topiturii solidificate sticlos a preparatului comercial. Hidratul (raport molar 1 : 1/2), sub formă de prisme mici se obține prin recristalizarea formei anhidre din etanol-apă. La încălzire între $115\text{--}150^{\circ}\text{C}$ se transformă în agregate ale formei I cu eliberarea apei. Solvatul metanolic (1 : 1/2) se obține prin recristalizarea formei anhidre din metanol. La încălzire de la 90°C eliberează solventul, transformîndu-se în cristale granulare ale formei I.

Spectrele IR ale celor patru forme cristaline se diferențiază în domeniul vibrațiilor de valență OH.

4.2.8.6. Androsten-3 β , 17 β -diolul

Androsten-3 β , 17 β -diolul formează 4 forme polimorfe : I cu p.t. 181—185°C, II cu p.t. 175—178°C, III cu p.t. 154—156°C, un hidrat (1 : 1) și un solvat metanolic (1 : 1) (164).

Hidratul se obține prin cristalizarea formei anhidre din majoritatea solventilor, DSC a hidratului prezintă un pic lat la 80—160°C, care corespunde desolvatării când se formează forma stabilă, forma II, un pic endoterm la 177°C care corespunde topirii formei II, un pic exoterm pentru cristalizarea formei I și un pic mare, endoterm la 183°C care corespunde topirii formei I (fig. 4.43). Solvatul metanolic se obține prin cristalizarea formei anhidre din metanol. La adăugarea de apă, trece în câteva secunde în hidrat.

Spectrele IR ale celor 6 forme cristaline prezintă diferențe în domeniul vibrațiilor de valență OH.

4.2.8.7. Metandriolul

Kuhnert-Brandstätter și Winkler (164) indică prezența a trei forme polimorfe ale metandriolului (17 α -metil- Δ 5-androsten-3, 17-diol) I, II, III cu p.t. 208°C, 205°C și 198°C, a unui solvat metanolic (1 : 1) și a unui solvat acetic.

Hidratul (raport molar 1 : 1), sub forma de foițe fine se obține prin cristalizarea din majoritatea solventilor. La încălzire de la 90°C cedează apa și la 100—130°C trece în ace ale formei I. Solvatul metanolic sub formă de prisme, se obține prin cristalizarea din metanol, după evaporarea excesului de metanol. Desolvatarea are loc în trei trepte, ultima treaptă indicând topirea neomogenă de la 110°C. Prin păstrare în exicator de vid, solvatul pierde solventul și trece

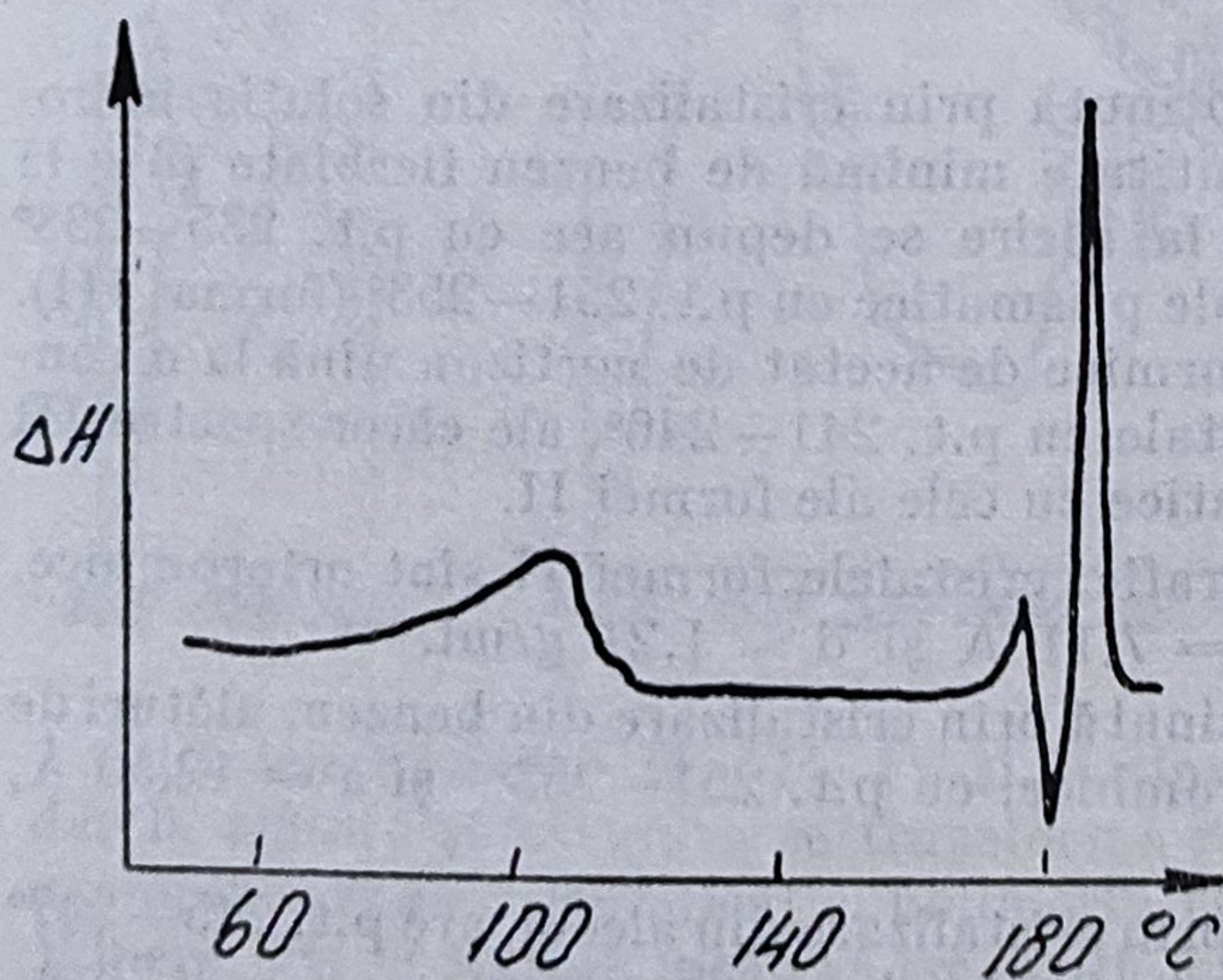


Fig. 4.43. Curbele DSC ale hidratului androsten-3 β , 17 β -diolul.

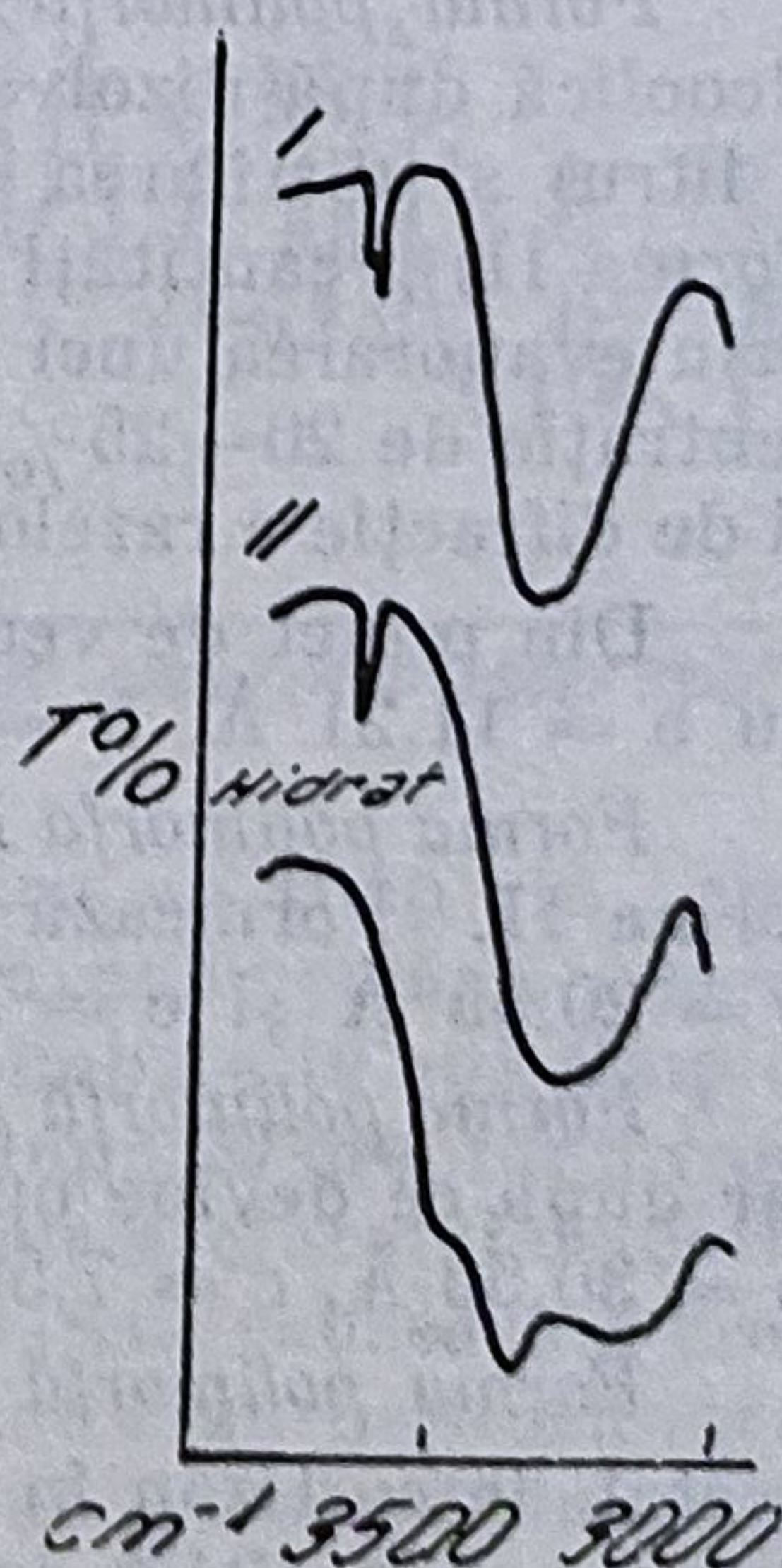


Fig. 4.44. Spectrele IR ale formelor polimorfe I, II și hidratului metandriolului

în forma I. Solvatul acetic sub forma de foițe și prisme, se obține prin cristalizarea formei anhidre din acid acetic. După îndepărtarea excesului de acid acetic, solvatul trece în hidrat.

Spectrele IR ale formelor cristaline prezintă diferențe în domeniul vibrațiilor de valență OH (fig. 4.44).

4.2.8.8. Cortizonă acetat

(21-Acetoxy-17 α -hidroxipregn-4-en-3, 11, 20-triona ; IV, $R = O \cdot CO \cdot CH_3$; 11 β -OH- înlocuit cu $C = O$) prezintă 5 forme cristaline diferite ale acetatului de cortizon (95).

În patentul american (U.S.P.) 2,671, 750 din 1954 și patentul englez (B.P.), 694, 280 (1951) se indică existența a 3, 4 sau 5 forme cristaline diferite ale acetatului de cortizon, nestabile în mediu apos, care în prezența apei se transformă în „forma 5”. Formele cristalizate 1, 2, 3 și 5 au fost caracterizate cu ajutorul difracției razelor X.

Un alt patent american (U.S.P.) 2,828,319 din 1958 indică prepararea formelor A, B și C în mediu apos, cu toate că patentul anterior menționa nestabilitatea formelor 1, 2 și 3 în mediu apos. Spectrele de difracție a razelor X a formelor B și C și 1 și 3 sînt similare. Forma A, stabilă în apă, diferă cristalografic de celelalte forme descrise anterior.

Callow și Kennard (51) folosind spectrometria de raze X, spectrometria IR și determinarea p.t. cu ajutorul unui aparat Köfler, a descris 5 forme cristaline ale acetatului de cortizon, dintre care 4 sînt instabile în prezența apei și se transformă în modificatia stabilă I. Utilizarea celorlalte forme cristaline duce la aglomerarea și cimentarea sedimentului datorită transformării acestora în forma stabilă.

Forma polimorfă I, stabilă în apă, cu p.t. $241-245^\circ$, cercetată pe un monocristal, formează ace monoclinice, opace, alungite paralel cu axa cristalografică b, cu $a = 15,68 \text{ \AA}$, $b = 7,52 \text{ \AA}$, $c = 26,58 \text{ \AA}$ și $\beta = 97^\circ$, are $d = 1,25 \text{ g/ml}$.

Forma polimorfă II a fost obținută prin cristalizare din soluția hidroalcoolică după dizolvare într-o cantitate minimă de benzen fierbinte (8 g la 1 litru) și distilarea solventului ; la răcire se depun ace cu p.t. $235-238^\circ$ (forma II) și cantități mici de cristale prismatice cu p.t. $251-253^\circ$ (forma III). Prin evaporarea unei soluții cloroformice de acetat de cortizon pînă la o concentrație de 20–25% se obțin cristale cu p.t. $241-246^\circ$, ale căror spectre IR și de difracție a razelor X sînt identice cu cele ale formei II.

Din punct de vedere cristalografic, cristalele formei II sînt ortorombice, cu $a = 11,21 \text{ \AA}$, $b = 27,14 \text{ \AA}$, $c = 7,11 \text{ \AA}$ și $d = 1,21 \text{ g/ml}$.

Forma polimorfă III a fost obținută prin cristalizare din benzen, alături de forma II. Formează cristale ortorombice, cu p.t. $251-253^\circ$ și $a = 12,50 \text{ \AA}$, $b = 20,55 \text{ \AA}$ și $c = 7,96 \text{ \AA}$.

Forma polimorfă IV, obținută prin cristalizare din alcool, are p.t. $245-247^\circ$ iar după ce devine opac, $111-116^\circ\text{C}$. Cristalele ortorombice au : $a = 9,76 \text{ \AA}$, $b = 30,59 \text{ \AA}$, $c = 7,58 \text{ \AA}$ și $d = 1,26 \text{ g/ml}$.

Forma polimorfă V a fost recristalizată dintr-o soluție care conține 1 g acetat de cortizon în 15 ml tetraclorură de carbon și 5 ml metanol fierbinte. Are p.t. $238-242^\circ$, iar după ce devin opace $105-110^\circ\text{C}$. Se transformă ușor la aer în forma II. Din punct de vedere cristalografic, formează cristale monoclinice cu $a = 9,65 \text{ \AA}$, $b = 7,46 \text{ \AA}$, $c = 16,4 \text{ \AA}$, $\beta = 98^\circ$ și $d = 1,25 \text{ g/ml}$.

Autorii (51) au determinat și spectrele IR ale celor 5 forme polimorfe folosind 1–2 mg substanță înglobată în pastile cu clorură de potasiu, după metoda Hales și Kynaston (114).

În figura 4.45 sînt redade spectrele IR ale formelor polimorfe I—V ale acetatului de cortizonă, în regiunea spectrală $1\,608\text{--}1\,752\text{ cm}^{-1}$ după Callow și col. (51), iar în figura 4.46 spectrul IR al formei II a acetatului de cortizon.

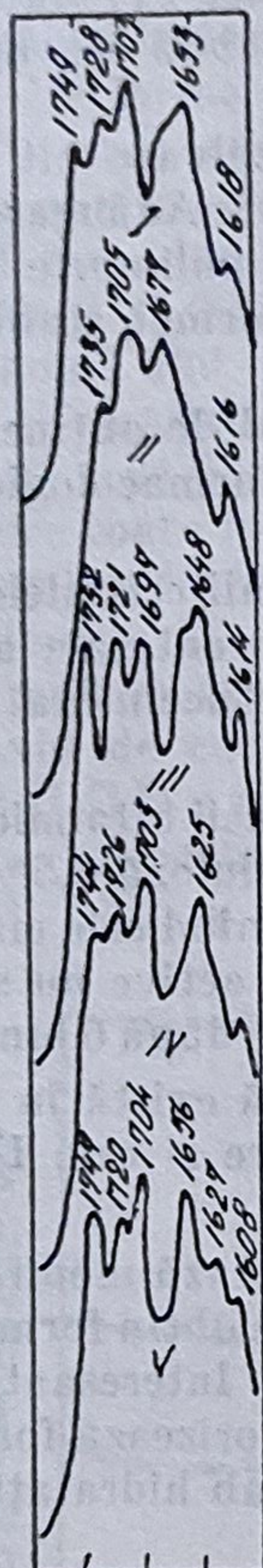


Fig. 4.45. Spectrele IR ale formelor I—V ale acetatului de cortizonă.

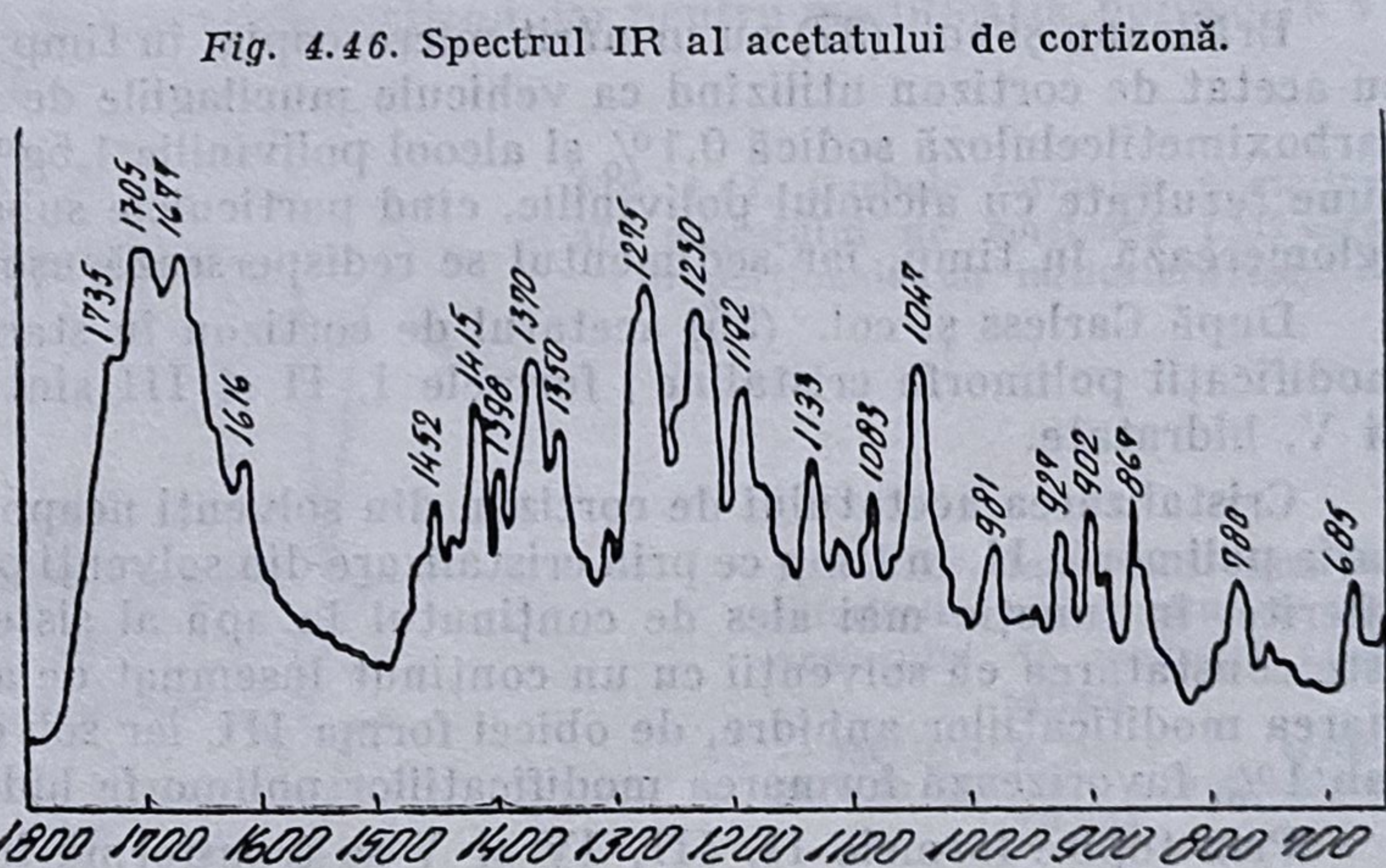


Fig. 4.46. Spectrul IR al acetatului de cortizonă.

Cristalele formelor II, III, IV și V sînt stabile pentru un timp în apă, dar la agitare și triturare se transformă rapid în forma polimorfă I. Așa de exemplu cristalele modificăției polimorfe II rămîn neschimbate în apă timp de 126 ore, dar la agitare încep să treacă în modificăția I, după 20 ore, fiind completă după 60 ore. Din această cauză formele polimorfe ale acetatului de cortizon în suspensie apoasă injectabilă ridică probleme, deoarece cauzează o creștere a cristalelor și aglomerarea sedimentului. În astfel de cazuri autorii recomandă ca preparatele comerciale cu acetat de cortizon să fie transformate în forma polimorfă I la prelucrarea lor în forme farmaceutice.

Urmărind creșterea produsă de cristalele acetatului de cortizon micro-nizat în forma instabilă II, suspendat într-o soluție de clorură de sodiu 0,9% în prezența unei tenside neionogene, pentru o mai bună umezire a cristalelor, Carless și col. (55) au constatat:

- dizolvarea cristalelor mici ale formei II, instabile, mai solubile în apă decât forma stabilă IV ;
- transformarea formei II în III, însoțită de creșterea cristalelor ;
- trecerea moleculelor de acetat de cortizon în soluția saturată ;
- fixarea moleculelor de acetat de cortizon pe nucleii formei IV, stabili în apă, care conțin 1/2 moleculă de apă sau o cantitate variabilă de apă (forma IV).

Agitarea suspensiei accelerează concomitent viteza de dizolvare cât și cea de recristalizare însoțită de depunerea unor particule mai mari. Adăugarea de cortizon alcool micșorează viteza de transformare a formei polimorfe II în III, care este însoțită de creșterea cristalelor și apariția formei stabile în apă.

Polderman și col. (239) au indicat pentru prima dată modul de obținere a unor suspensii apoase cu acetat de cortizon, cu o acțiune farmacologică constantă.

Popa-Burcă și col. (243) urmărind influența formei și mărimii cristalelor de acetat de cortizon asupra stabilității suspensiilor apoase parenterale au arătat influența favorizantă a unor coloizi hidrofilii (carboximetilceluloza și polivinilpirolidona) asupra stabilității acestora.

Brăileanu și col. (37) au urmărit microscopic, în timp, suspensii oftalmice cu acetat de cortizon utilizând ca vehicule mucilagiile de metilceluloză 0,5%, carboximetilceluloză sodică 0,1% și alcool polivinilic 1,5g%, obținând cele mai bune rezultate cu alcoolul polivinilic, când particulele substanței active nu se aglomerează în timp, iar sedimentul se redispersează ușor chiar după 6 luni.

După Carless și col. (55) acetatul de cortizon în stare solidă există în 5 modificații polimorfe cristaline ; formele I, II și III sînt anhidre și cele IV și V, hidratate.

Cristalizarea acetatului de cortizon din solvenți neapoși formează modifi- cația polimorfă II, în timp ce prin cristalizare din solvenți polari se obțin forme diferite, în funcție mai ales de conținutul în apă al sistemului. Interesantă este constatarea că solvenții cu un conținut însemnat de apă favorizează for- marea modificațiilor anhidre, de obicei forma III, iar solvenții slab hidratați, sub 1%, favorizează formarea modificațiilor polimorfe hidratate.

Prin topire formele II, III, IV și V se transformă în forma I ; această transformare are loc și la temperatura ordinară dar într-un interval de timp îndelungat. Forma V este stabilă la încălzire și la acțiunea apei.

Forma polimorfă I a fost obținută prin încălzirea celorlalte forme la 200°C. Forma II a fost cristalizată din cloroform și benzen ; forma III dintr-o soluție apoasă de acetonă 30% în volume sau din apă la 100° ; forma IV din alcool 95% și forma V dintr-o soluție de tetraclorură de carbon și metanol 3,1 în volume. Acetatul de cortizon a fost dizolvat în solvenții amintiți fierbinți ; prin răcire s-au separat, după o oră, cristalele respective, care au fost uscate în exicator pe acid sulfuric concentrat.

Spectrele de absorbție IR, determinate în nujol, prezintă, în afară de regiunile vibrațiilor de valență a grupărilor carbonil și hidroxil, o bandă unică proeminentă avînd o intensitate medie la 870 cm⁻¹, pentru forma I, o bandă proeminentă intensă la 1 275 cm⁻¹ cu o adsorbanță superioară benzii de la 1 230 cm⁻¹ pentru forma II și o bandă la 3 540 cm⁻¹, atribuită de autori unui enol pentru forma V.

După Mesley (210) poziția benzii 3-ceto este normală la formele V, VII și VIII fiind situată între $1\,664\text{--}1\,667\text{ cm}^{-1}$, la formele III și VI ea este mai joasă, la $1\,647\text{--}1\,653\text{ cm}^{-1}$ iar formele I, II și IV prezintă atât o bandă între $1\,672\text{--}1\,675\text{ cm}^{-1}$ cât și una între $1\,647\text{--}1\,653\text{ cm}^{-1}$, ceea ce nu exclude posibilitatea unei asocieri dipolare prin intermediul grupării 3-ceto, ca la norethandrolonă.

La forma polimorfă II se observă un dublet foarte puternic la $1\,282$ și $1\,274\text{ cm}^{-1}$ analog cu cel existent la forma A a acetatului de prednisonă și lipsa ca și la acesta a benzii de la 845 cm^{-1} datorată grupării 21-acetoxi-20-ceto, fapt care, după autorul citat, ar constitui un indiciu al unei asocieri între grupările 3 și 20-ceto, deși benzile de absorbție ale grupărilor 20-ceto și acetat carbonil sînt normale.

Urmărind comportarea termogravimetrică a celor cinci modifiții polimorfe cristalizate ale acetatului de cortizon, Carless și col. (55) au arătat că la topire toate formele absorb $8\text{--}10\text{ kcal/mol}$, cu toate că temperatura exactă a picurilor de topire variază foarte puțin de la o formă la alta. Modificațiile polimorfe IV și V prezintă o a doua tranziție endotermă de $8\text{--}10\text{ kcal/mol}$ cu mult sub p.t., care provine dintr-o pierdere de apă cu o cantitate mică de bioxid de carbon. Pentru modifiția polimorfă IV aceasta corespunde cu $1/2\text{ H}_2\text{O}$ la o moleculă de acetat de cortizon, iar pentru modifiția polimorfă V cu o moleculă de apă.

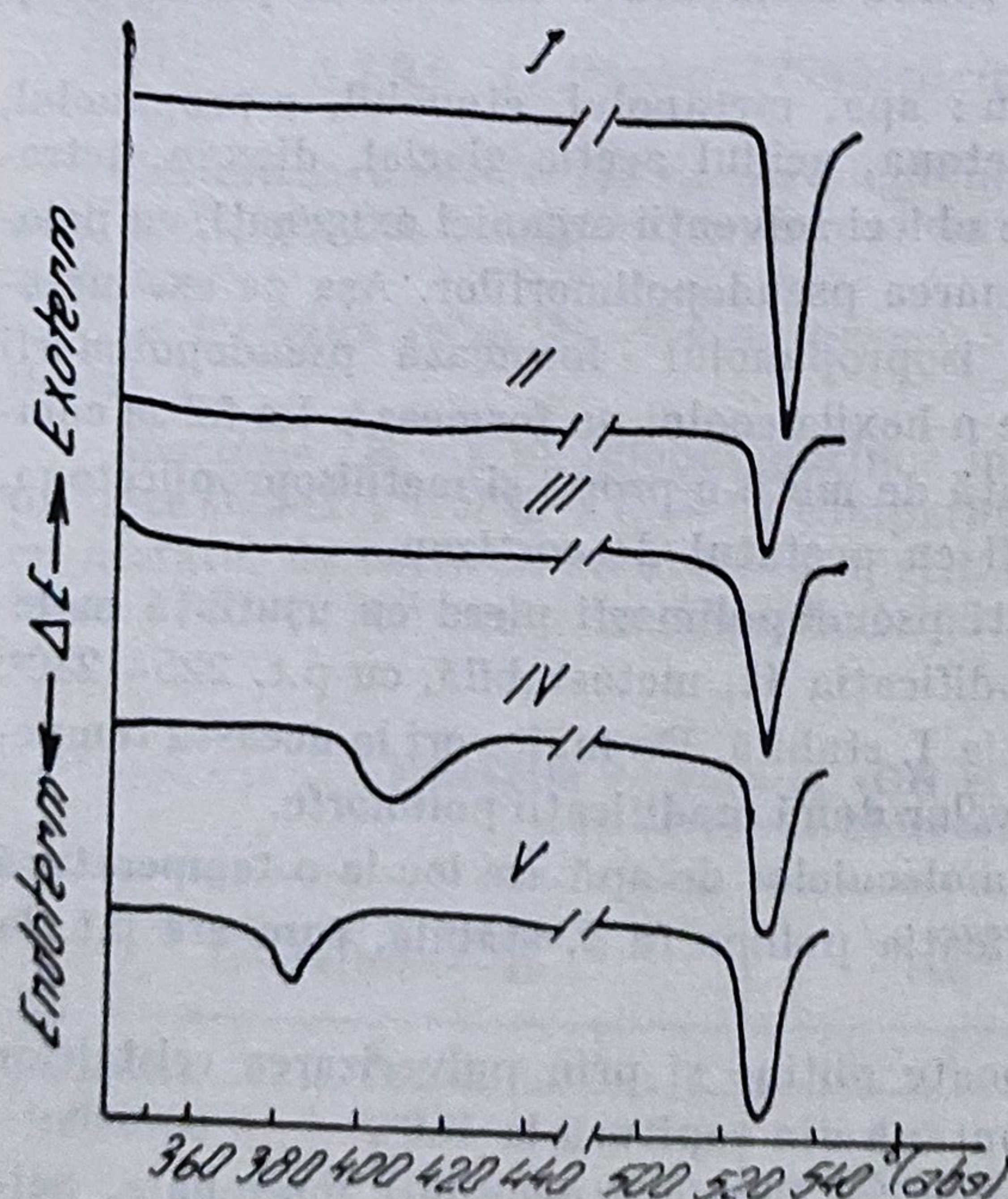
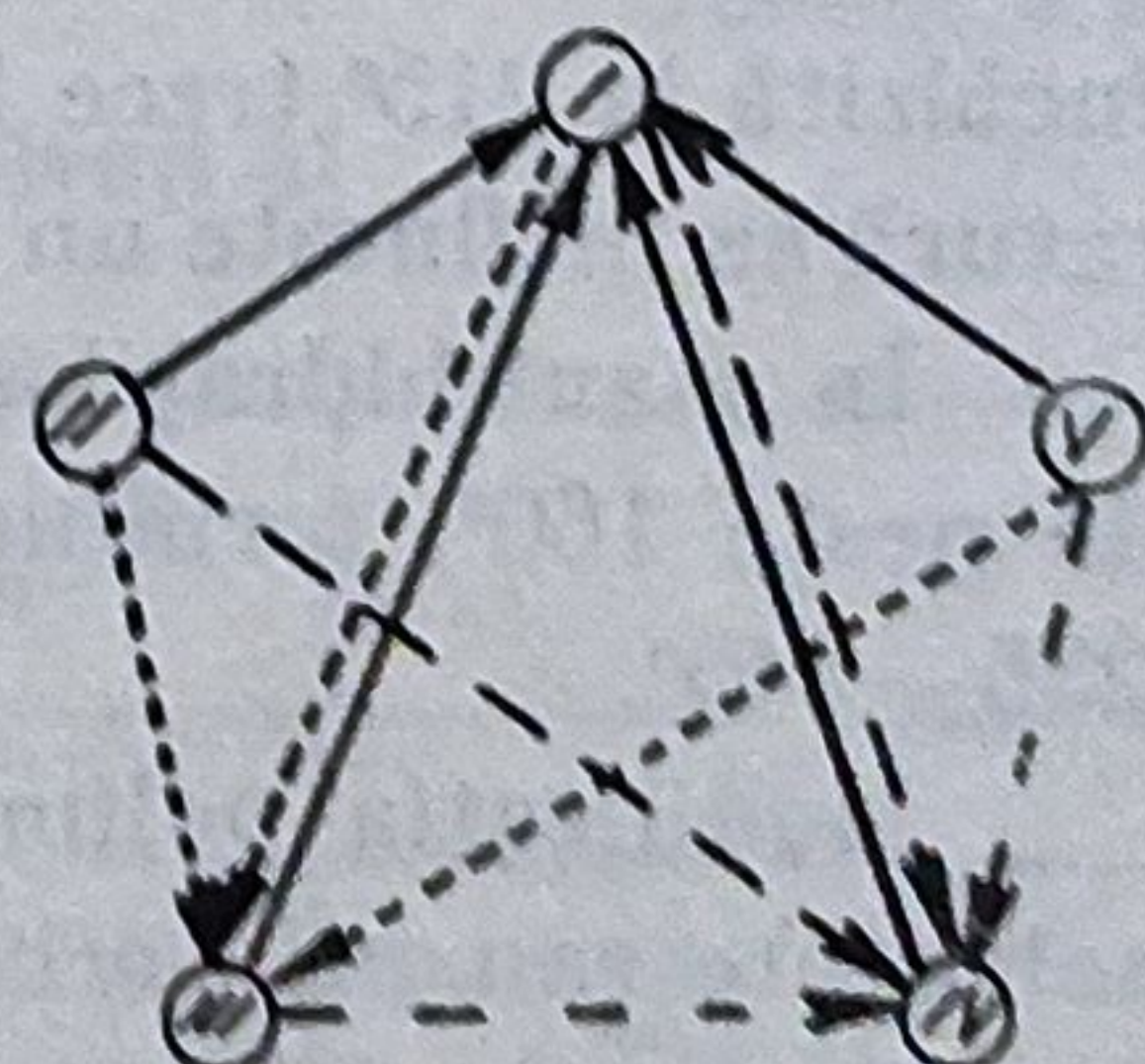


Fig. 4.47. Curbele formelor cristaline ale acetatului de cortizonă (ΔE este proporțională cu milicalorii/sec).

Fig. 4.48. Intertransformările diferitelor forme polimorfe ale acetatului de cortizonă cristalizat:

— încălzire la 200° ; ... triturare cu apă; --- suspendare cu apă



În figura 4.47 și 4.48 se pot urmări curbele analizei termice ale formelor cristalizate ale acetatului de cortizon și transformarea diferitelor forme unele în altele la încălzire la 200° , triturare cu apă sau suspendare în apă.

Mesley și Johnson (209) utilizând spectrometria în infraroșu pentru identificarea polimorfismului la 35 hormoni steroizi folosiți în farmacie, l-a găsit

prezent la 55% din substanțele studiate, inclusiv acetatul de cortizon care prezintă șapte modificatii polimorfe cristalizate.

Urmărind spectrele IR ale hormonilor steroizi în stare solidă, Mesley (210) descrie 8 modificatii polimorfe ale acetatului de cortizon dintre care formele I—V corespund cu cele indicate de către Callow și Kennard (51), iar formele VI și VIII corespund cu formele γ și δ publicate de către American Society for Testing Materials (298).

Cristalizarea lor s-a efectuat din următorii solvenți, în condițiile indicate mai jos :

Forma I : în amestec cu forma IV prin evaporarea unei soluții etanolice.
Forma II : evaporarea la temperatura ordinară a unei soluții în cloroform.
Forma III : evaporarea pe baie de apă a unei soluții în acetonă sau cloroform.
Forma IV : în amestec cu forma I la evaporarea unei soluții etanolice. Forma V : în amestec cu forma II la evaporarea, pe baie de apă, a unei soluții în metanol.
Forma VI : evaporarea unei soluții în acetonă într-un mojar la temperatura ordinară. Forma VII : evaporarea unei soluții în tetrahidrofuran (THF) într-un mojar la temperatura ordinară. Forma VIII : recristalizare din N, N-dimetilacetamidă (conține solvent).

Cercetînd cu ajutorul termomicroscopiei și al spectrelor IR, 84 substanțe din clasa hormonilor steroizi, Kuhnert-Brandstätter și Grimm (163) au arătat că acetatul de cortizon în stare solidă formează 7 modificatii polimorfe și 11 pseudopolimorfi.

Pseudopolimorfii formează cu : apa, metanolul, etanolul, n-propanolul, isopropanolul, acetona, metiletiletetona, acidul acetic glacial, dioxan, tetrahidrofuran (THF) și eter etilic. De obicei solvenții organici oxigenați, cu polaritate însemnată, favorizează formarea pseudopolimorfilor. Așa de ex. metanolul, etanolul, n-propanolul și isopropanolul formează pseudopolimorfi cu acetatul de cortizon, în timp ce n-hexilalcoolul nu formează. La fel se comportă acetona și metiletiletetona față de metil-n-propil și metilisopropiletetona, care nu formează pseudopolimorfi cu acetatul de cortizon.

Încălziți între 70—90°C acești pseudopolimorfi pierd cu ușurință moleculele lor de solvent și trec în modificatia II, metastabilă, cu p.t. 225—230°, încălzită la 215° trece în modificatia I, stabilă. De multe ori la această temperatură se întâlnește un amestec al celor două modificatii polimorfe.

În cazul hidraților pierderea moleculelor de apă are loc la o temperatură de peste 160°, formîndu-se modificatia polimorfă I, stabilă, care are p.t. la 235—245°.

Modificatia polimorfă I se poate obține și prin pulverizarea cristalelor solvate sau prin cristalizare spontană din topitură la 150°.

Spectrele IR ale pseudopolimorfilor prezintă deosebiri însemnate. Solvenții cu aceleași grupări funcționale ca etanolul și propanolul sau acetona și metiletiletetona formează pseudopolimorfi ale căror spectre IR sînt asemănătoare. Și în acest caz, mai ales la solvații cu alcool, se întîlnesc deosebiri în domeniul vibrațiilor de valență a grupărilor OH și C = O, așa cum se poate constata din tabelul 4.20.

Tabelul 4.20

Vibrațiile de valență νOH și $\nu\text{C}=\text{O}$ la solvați ai acetatului de cortizonă

Acetat de cortizonă	νOH cm^{-1}	$\nu\text{C}=\text{O}$ cm^{-1}	
Forma I	3 400 (largă)	1 755 1 725 1 700	1 653 1 615
Forma II	3 430 (ascuțită)	1 733 1 705	1 677 1 618
Hidratul	3 440	1 755 1 733	1 618 1 673/1 665
Solvatul de acetonă	3 400 (larg)	1 748 1 730	1 675
Solvatul din metiletilcetonă	3 440	1 705 1 748 1 730 1 705	1 666
Solvatul din metanol	3 545 3 430 3 290	1 752 1 723 1 705	1 616 1 668 1 615
Solvatul din etanol	3 360 3 260	1 750 1 735	1 658 1 613

4.2.8.9. 11 Desoxi-17-hidroxicorticosteronacetatul

Cristalizează sub formă de pseudopolimorfi din : metanol, etanol, acetonă, acid acetic glacial, tetrahidrofuran, dar nu și din acetatul de etil, benzen sau cloroform.

La încălzire între $70-90^\circ$ se formează prin eliminarea solventului modifi cația I.

Spectrele IR ale pseudopolimorfilor indică deosebiri mai ales în ceea ce privește banda νOH și $\nu\text{C}=\text{C}$, comparativ cu polimorful I, iar comparativ cu acetatul de cortizon se observă apariția unei benzi suplimentare ascuțite între $1\,700-1\,708\text{ cm}^{-1}$, de obicei la $1\,705\text{ cm}^{-1}$ (tabelul 4.21).

Tabelul 4.21

Vibrațiile de valență νOH și $\nu\text{C}=\text{O}$ la solvați ai 11-desoxi-17-hidroxicorticosterona

Acetatul de 11-desoxi-17-hidroxicorticosterona	νOH cm^{-1}	$\nu\text{C}=\text{O}$ cm^{-1}	
1	2	3	4
Modificația I	a. 3 370 b. 3 400 larg	2. 1 750 1 720	b. 1 755 1 725 1 700
Solvatul cristalizat din acetonă	a. 3 400 larg b. 3 400 larg	a. 1 750 1 725 1 720 1 676 1 655 1 622	b. 1 748 1 730 1 705 1 675 1 620

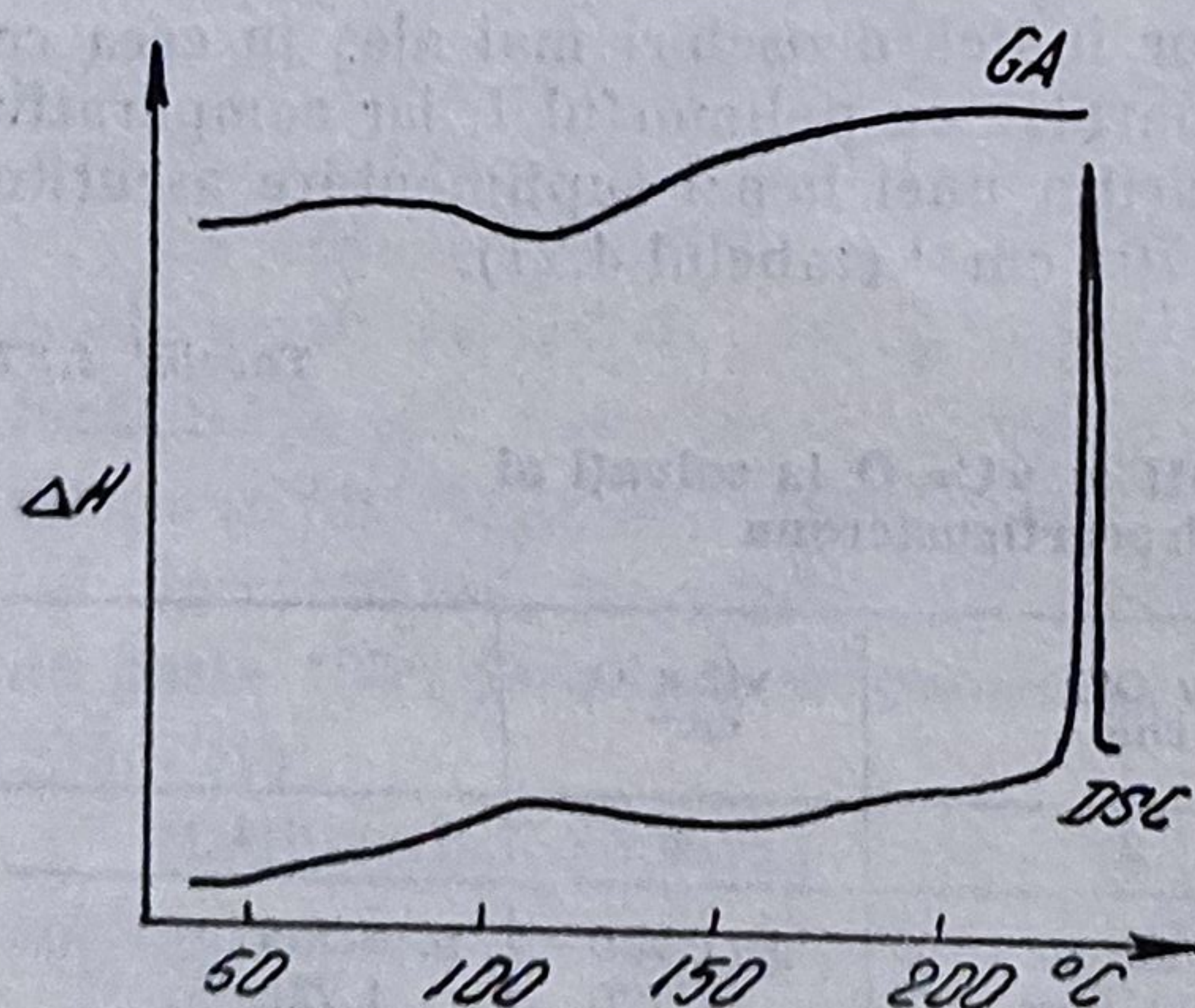
Tabelul 4.21 (continuare)

1	2	3	4
Solvatul cristalizat din etanol	a. 3 370 b. 3 360 3 280 3 260	a. 1 745 1 730	b. 1 750 1 735 1 705
Solvatul cristalizat din THF	a. 3 380 3 310 b. 3 375 (ascuțit)	a. 1 745 1 726 1 675 1 624	b. 1 750 1 725 1 708 1 672
Solvatul cristalizat din dioxan	a. 3 380 (larg) b. 3 400 (larg)	a. 1 738 1 675 1 620	b. 1 747/1 735 1 705 1 673 1 616

4.2.8.10. α -Estradiolul

α -Estradiolul prezintă două forme polimorfe: I cu p.t. 225°C cu p.t. 223°C, precum și un solvat cu 1/2 molecule de metanol (164).

Analiza termomicroscopică (ATM) indică cristale neregulate cu structuri secundare care pot lega 1/2 molecule de apă. Produsul comercial constă din cristale care la uscare au suferit, probabil, o pseudomorfoză la forma II. Deoarece aceste cristale sînt modificate, la desolvatare și prin sublimare este împiedicată recunoașterea substanței inițiale, iar cercetările anterioare ale autorilor (165) nu au putut pune în evidență la microscop transformarea formei II la forma I. S-a putut pune în evidență enantiotropia prin încercarea de solubilizare în etanol anhidru a filmului cristalin. Încercarea de preparare a solvaților a dat greș; chiar și din solvați anhidri cristalizează semihidratul. Aceste cristale cedează la încălzire în Sil-gel între 90–150°C, apa, cu dega-

Fig. 4.49. Curbele DSC și AG ale hidratului α -estradiolului

jarea de bule. DSC și AG indică pierderea apei printr-un maxim prelungit între 80 și 150° (fig. 4.49). Maximul de la 225°C indică p.t. al formei II, iar picul mic de la 223°C corespunde topirii neomogene a restului de formă II care s-a format la desolvatare. Această concluzie a fost dedusă de autori și pe baza ATM (164).

Spectrele IR a celor trei forme cristaline prezintă diferențe în domeniul vibrațiilor de valență OH, C = C, HOH (tabelul 4.22).

Tabelul 4.22

Spectrele IR ale polimorfilor α -estradiolului

Forma cristalină	Frecvența, cm^{-1}		H-O-H
	OH	C=C	
Forma I	3 395 (p) 3 230 (l)	1 608 (p)	
Forma II	3 350 (p)	1 615 (m) 1 580 (m)	
Semihidrat	3 500 (p) 3 465 3 420 3 360 (l) 3 210 (l)	1 620 (pc) 1 610 (e) 1 588 (p)	1 675 (s)

(p) = puternic ; (m) = mijlociu ; (s) = slab ; (l) = lat ; (p) = pic.

4.2.8.11. β -Estradiolul

Kuhnert-Brandstätter și Winkler (164) au descris două forme polimorfe : I cu p.t. 178°C și II cu p.t. 169°C , un hidrat cu $1/2$ molecule de apă, cu p.t. $170-172^{\circ}\text{C}$, un solvat cu $1/2$ molecule de metanol, cu p.t. 155°C și un solvat etanolic la care nu s-a putut determina conținutul în etanol.

β -Estradiolul posedă o afinitate foarte mare pentru apă, încît la cristalizarea din majoritatea solvenților se obține hidratul. DSC și AG a hidratului indică un pic plat între $105-103^{\circ}\text{C}$ care corespunde desolvatării, un pic la 171°C care indică topirea neomogenă și un pic la 178°C care indică topirea forme polimorfe I care s-a format la dezvoltarea hidratului (fig. 4.51).

Pentru obținerea unor solvați, autorii au îndepărtat parțial apa prin păstrarea produsului comercial cîteva ore la 150°C cînd se formează forma anhidră. Solvatul etanolic are o stabilitate mai mică decît cel metanolic, astfel că în timpul păstrării, în cîteva ore se formează hidratul.

Spectrele IR a celor 5 forme cristaline, prezintă diferențe în domeniul vibrațiilor de valență OH. Solvatul metanolic prezintă o bandă caracteristică la $1\,025\text{ cm}^{-1}$ care se poate atribui C—OH metanolic, care la solvatul etanolic este deplasată la $1\,055\text{ cm}^{-1}$; forma I și II prezintă cîte o bandă netă la $3\,540$ respectiv la $3\,590\text{ cm}^{-1}$.

După Smakula și Gori (266) β -estradiolul formează cristale pseudo-polimorfe sub formă de prisme hexagonale sau asemănătoare acestora cu 30 solvenți organici și cinci modificatii polimorfe.

La încălzire între $70-110^{\circ}\text{C}$ se elimină solventul. Prin încălzire în ulei de silicon, în unele cazuri, se observă o topire neomogenă a cristalelor solvate cu formarea modificatiei polimorfe I, stabilă.

Spectrele IR ale pseudopolimorfilor cu apa, tetracloretanul, eterul, THF, dioxanul, acetona, acetatul de etil, di-n-propilcetona, metilisobutilcetona,

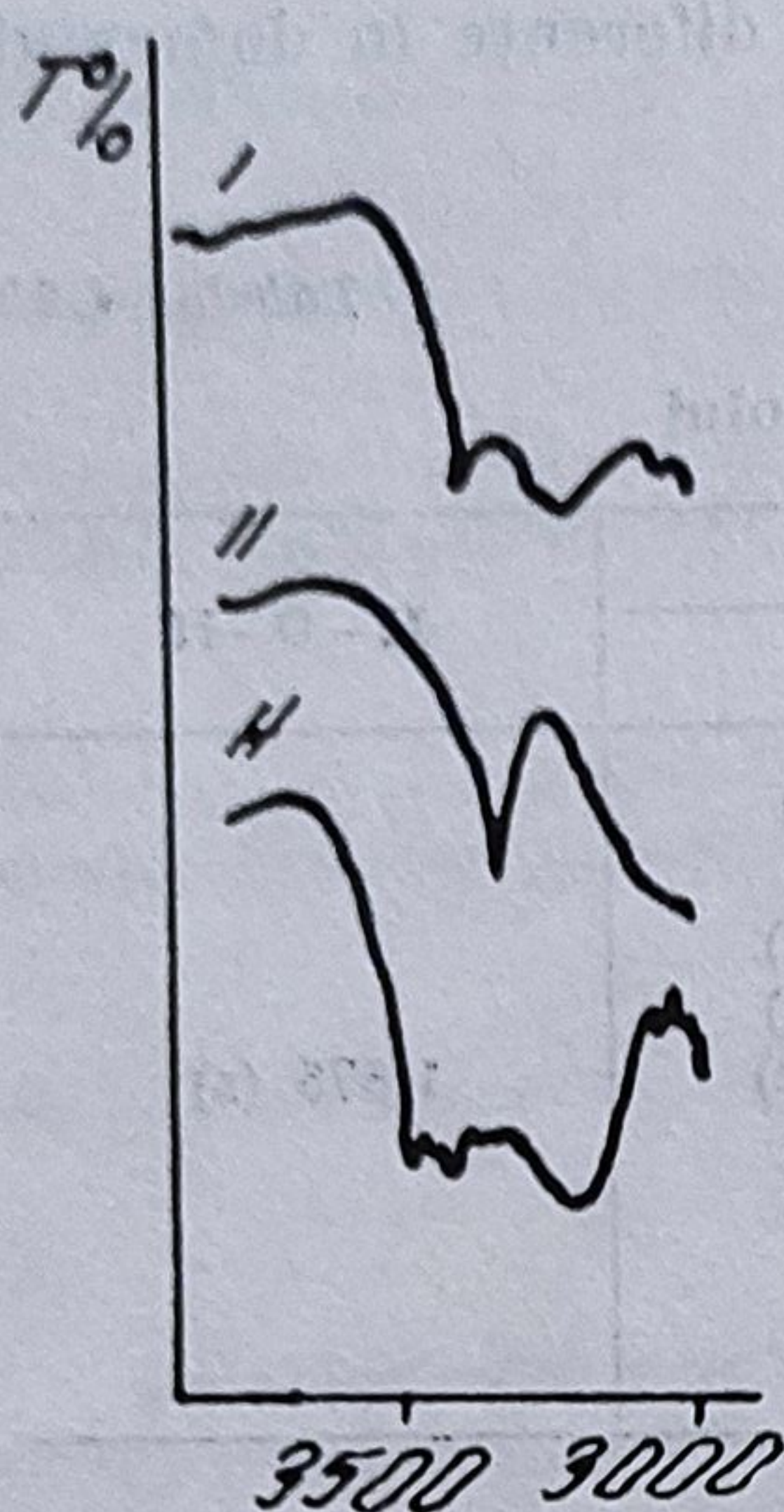


Fig. 4.50. Spectrul IR al α -estradiolului.

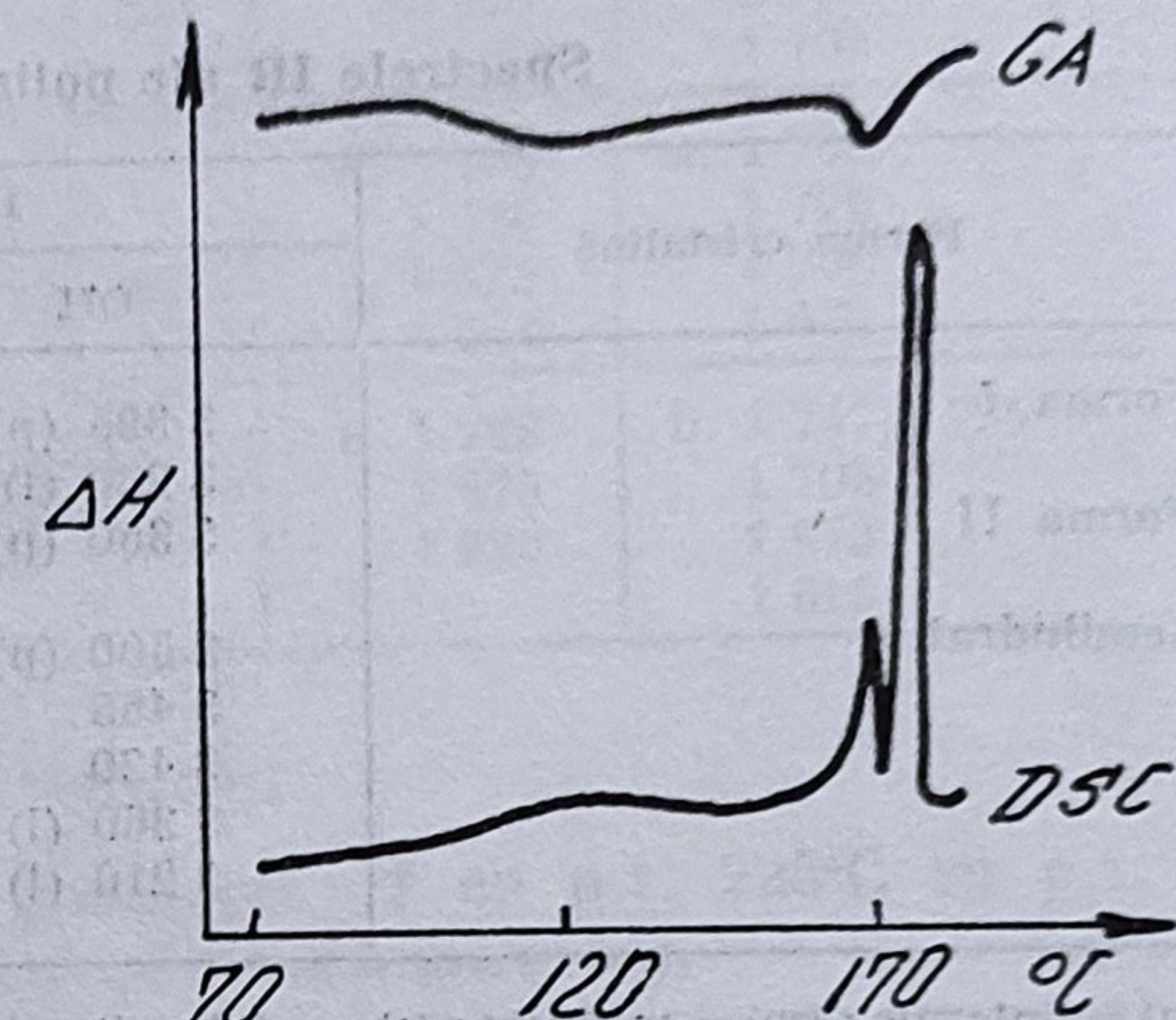


Fig. 4.51. Curbele DSC și AG ale hidratului β -estradiolului.

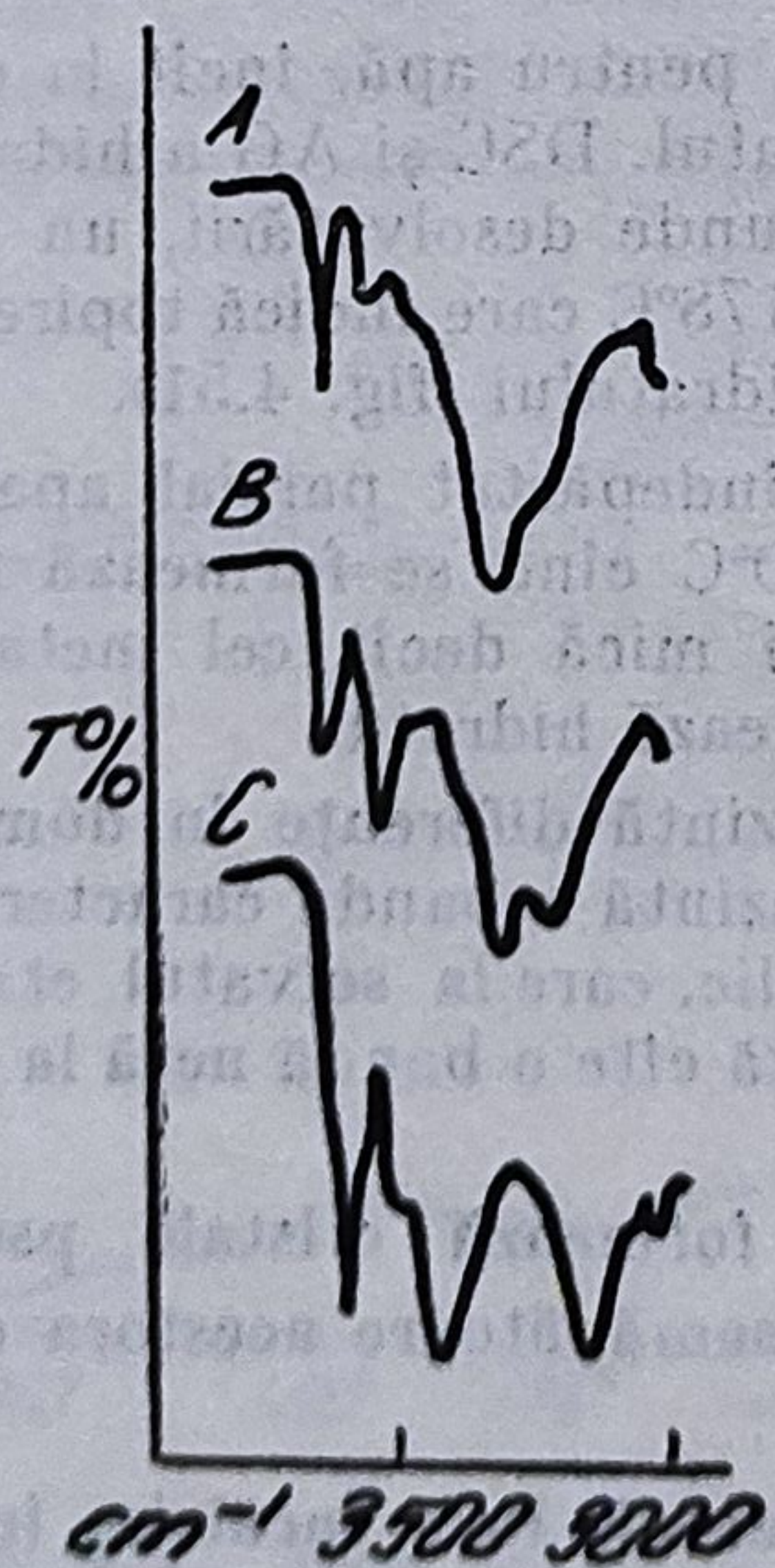


Fig. 4.52. Spectrele IR ale polimorfilor metilestradiolului: A = forma I; B = semihidrat; C = monohidrat.

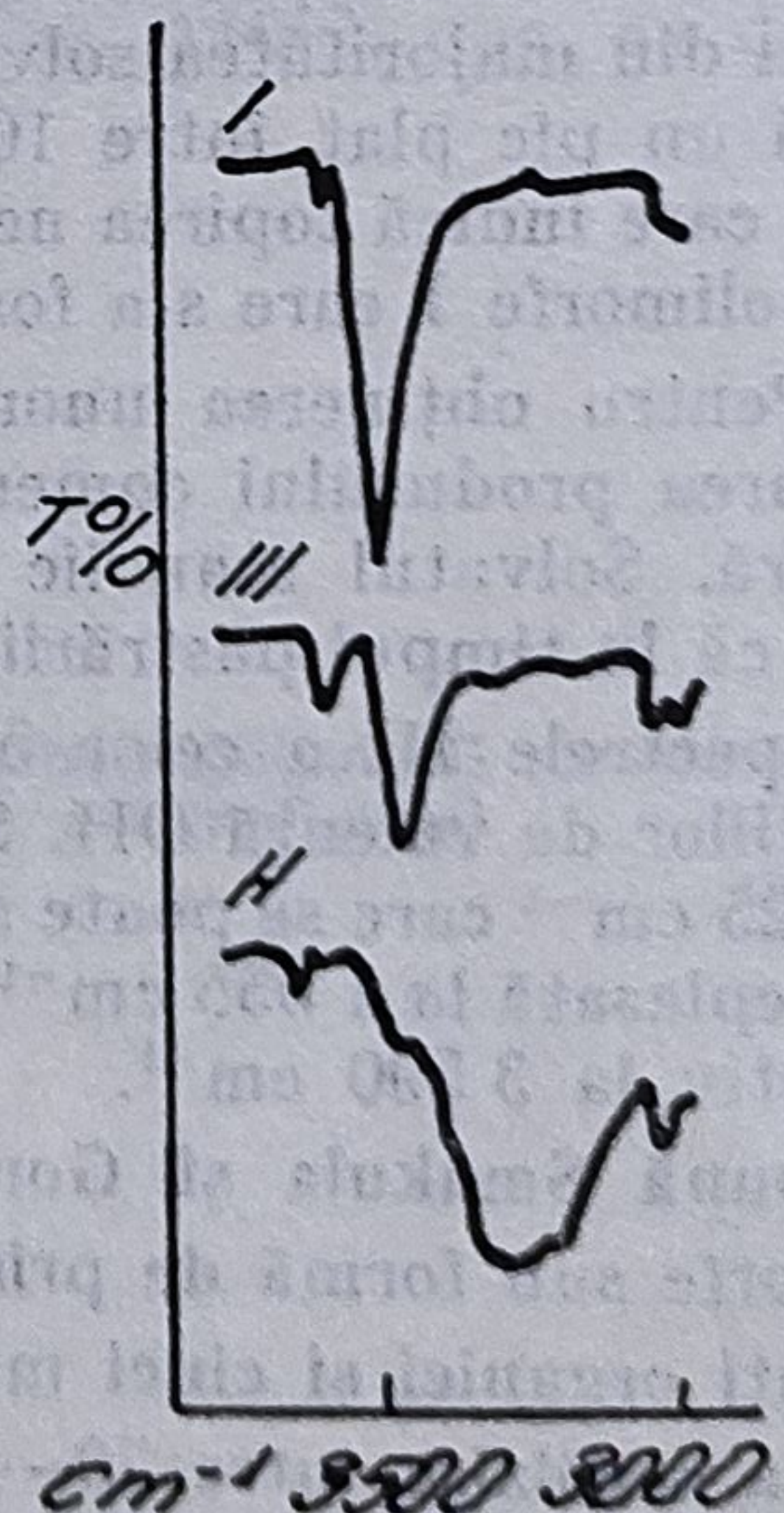


Fig. 4.53. Spectrul IR al formelor I, III și a hidratului metilesterului estradiolului.

brombenzenul și nitrobenzenul sînt asemănătoare, deoarece rețelele lor cristaline sînt de același tip. Deosebiri mai însemnate față de acest spectru se întîlnesc la solvații cu alcooli și mai ales cu metanol.

Spectrele IR ale modifației polimorfe I și II ale β -estradiolului se deosebesc între ele mai ales în domeniul ν OH; modifația I conține o bandă ascuțită la $3\,545\text{ cm}^{-1}$, iar modifația II, la $3\,590\text{ cm}^{-1}$. La ambele, apar însă între $3\,420$ și $3\,200\text{ cm}^{-1}$ două benzi datorită legăturilor de hidrogen.

4.2.8.12. Metilestradiolul

Folosind ATG, DSG și spectroscopia IR, autorii (164) au indicat existența a două forme polimorfe ale metilestradiolului: I cu p.t. $190-194^\circ\text{C}$ și II cu p.t. 188°C , un semihidrat, un hidrat, un solvat metanolic și unul acetic. Din etanol, cloroform, acetonă, eter, dioxan, benzen se obține semihidratul cînd solventul în exces se îndepărtează în exicator de vid. Dacă solventul se lasă să se evapore lent se obține monohidratul. Din solvenți cu un conținut de apă se formează primar monohidratul. Ambii hidrați la încălzire la $80-100^\circ\text{C}$ cedează apa cu formarea formei polimorfe I. Solvatul metanolic are o stabilitate mai mică decît cel cu acid acetic glacial și trece ușor în semihidrat.

Spectrele IR ale modifației I și hidraților sînt date în figura 4.52.

4.2.8.13. Metileterul estradiolului

Metileterul estradiolului prezintă 3 forme polimorfe: I cu p.t. $118-120^\circ\text{C}$, II cu p.t. $103-104^\circ\text{C}$, III cu p.t. $92-95^\circ\text{C}$, precum și un hidrat cu $1/2$ molecule de apă (164).

Preparatul comercial nou cercetat de autori (164) constă din forma polimorfă III, alături de un număr mic de cristale ale formei I, spre deosebire de cel vechi, format din forma I cu p.t. $120-122^\circ\text{C}$. La încălzire la $92-95^\circ\text{C}$ forma II topește și se transformă în forma I. Hidratul se obține prin cristalizare din majoritatea solvenților. La încălzire la $60-70^\circ\text{C}$ eliberează apa și topește parțial neomogen cu transformarea în forma I.

Spectrele IR indică pentru forma I și III o bandă intensă la $3\,610\text{ cm}^{-1}$, una mare la $3\,505\text{ cm}^{-1}$, pentru forma I și respectiv la $3\,465\text{ cm}^{-1}$ pentru forma III. Forma II prezintă o bandă dublă la $3\,510/3\,440\text{ cm}^{-1}$, iar hidratul benzi slabe la $3\,670$ și $3\,610\text{ cm}^{-1}$ și una lată între $3\,500-3\,100\text{ cm}^{-1}$ (fig. 4.53).

4.2.8.14. Monopropionatul de estradiol

Autorii (164) indică prezența a trei forme polimorfe ale monopropionatului de estradiol: I cu p.t. $198-200^\circ\text{C}$, II la care nu s-a putut determina p.t. și III cu p.t. 153°C , precum și un hidrat. Produsul comercial este format din cristale clare care suferă la încălzire la $120-130^\circ\text{C}$ o pseudomorfoză. În preparat Sil-gel acest fenomen este însoțit de degajarea de bule, care indică cedarea apei. Conținutul în apă al hidratului este foarte mic, 8 moli monopropionat de estradiol leagă un mol de apă. Dacă într-un preparat sînt prezente toate 3 formele polimorfe, forma III se transformă în forma I și II, iar forma II trece rapid în forma I.

Spectrele IR ale formei I și III se deosebesc mai ales în domeniul vibrațiilor de valență C=O, forma I prezintă o bandă la $1\,708\text{ cm}^{-1}$, iar forma III $1\,698\text{ cm}^{-1}$. Spectrul IR a formei I și hidratului indică deosebiri mai ales în domeniul vibrațiilor de valență OH, forma I prezintă o bandă intensă la $3\,420\text{ cm}^{-1}$, în timp ce hidratul la această lungime de undă prezintă o mică inflexiune, banda fiind deplasată la $3\,370\text{ cm}^{-1}$.

4.2.8.15. Cipionatul de estradiol

Cipionatul de estradiol prezintă două forme polimorfe: I cu p.t. $149-153^{\circ}\text{C}$ și II stabilă la temperatura camerei, care suferă la 38°C un proces de tranziție în forma de la temperatura înaltă, precum și un solvat cloroformic (164). Din majoritatea solvenților se obține forma anhidră. Solvatul cloroformic sub formă de sferuliți cristalizează numai după îndepărtarea excesului de cloroform. La ATM, solvatul cloroformic topește la $65-75^{\circ}\text{C}$ cu formarea formei polimorfe I.

Spectrele IR ale formei II prezintă benzi de absorbție la $3\,445\text{ cm}^{-1}$ și $1\,710\text{ cm}^{-1}$, ale formei I la $3\,470$ și $1\,725/1\,815\text{ cm}^{-1}$ (bandă dublă) în timp ce la solvatul cloroformic aceste benzi sînt ușor deplasate, marcantă fiind banda solventului de la 775 cm^{-1} (C—Cl) (fig. 4.54).

4.2.8.16. Enantatul de estradiol

Se cunosc 4 forme polimorfe ale enantatului de estradiol (43). Forma polimorfă I cu p.t. $96-98^{\circ}\text{C}$, metastabilă, sub formă de prisme și bastonașe este prezentă în preparatul comercial. Forma polimorfă II cu p.t. $91-92^{\circ}\text{C}$ se formează alături de o mică cantitate de forma I prin topirea neomogenă a formei III. Este stabilă pînă la $75-80^{\circ}\text{C}$ față de forma I, pe care o transformă sub această temperatură, iar peste 80°C este ea transformată de forma I (enantiotropie). Forma polimorfă III p.t. $85-86^{\circ}\text{C}$, stabilă la temperatura camerei se obține prin cristalizarea I sau II din diferiți solvenți. La încălzire la $86-85^{\circ}\text{C}$ topește neomogen și se transformă în cristale prismatice ale formei II. Forma polimorfă IV cu p.t. $82-83^{\circ}\text{C}$, instabilă, se obține din forma II sub formă de foițe subțiri, rectangulare. Un amestec de formă II și formă I la DSC prezintă un pic P_1 care reprezintă p.t. al formei III, un pic exoterm P_2 care corespunde cristalizării topiturii la forma II, un pic P_3 care reprezintă punctul de topire al modificării II și un pic P_4 care corespunde p.t. al formei I (fig. 4.55).

Spectrele IR ale formei I, II, III indică diferențe în domeniul vibrațiilor de valență C=C prin apariția unor benzi duble.

4.2.8.17. Etinilestradiolul

Etinilestradiolul p.t. 185°C , frecvent utilizat în preparatele anticoncepționale, formează pseudopolimorfii cu metanolul, etanolul, cloroformul, acetona și apa, față de care are o mare afinitate încît la cristalizarea din propanol, eter, dioxan, acetat de etil se obține hidratul cu $1/2$ molecule de apă. Hidratul sub formă de prisme se obține și prin suspendarea 25 minute a formei anhidre în apă fierbinte. La încălzire la $90-100^{\circ}\text{C}$ topește neomogen cu cedarea apei. Pentru obținerea unor solvați autorii (164) au îndepărtat parțial apa din pro-

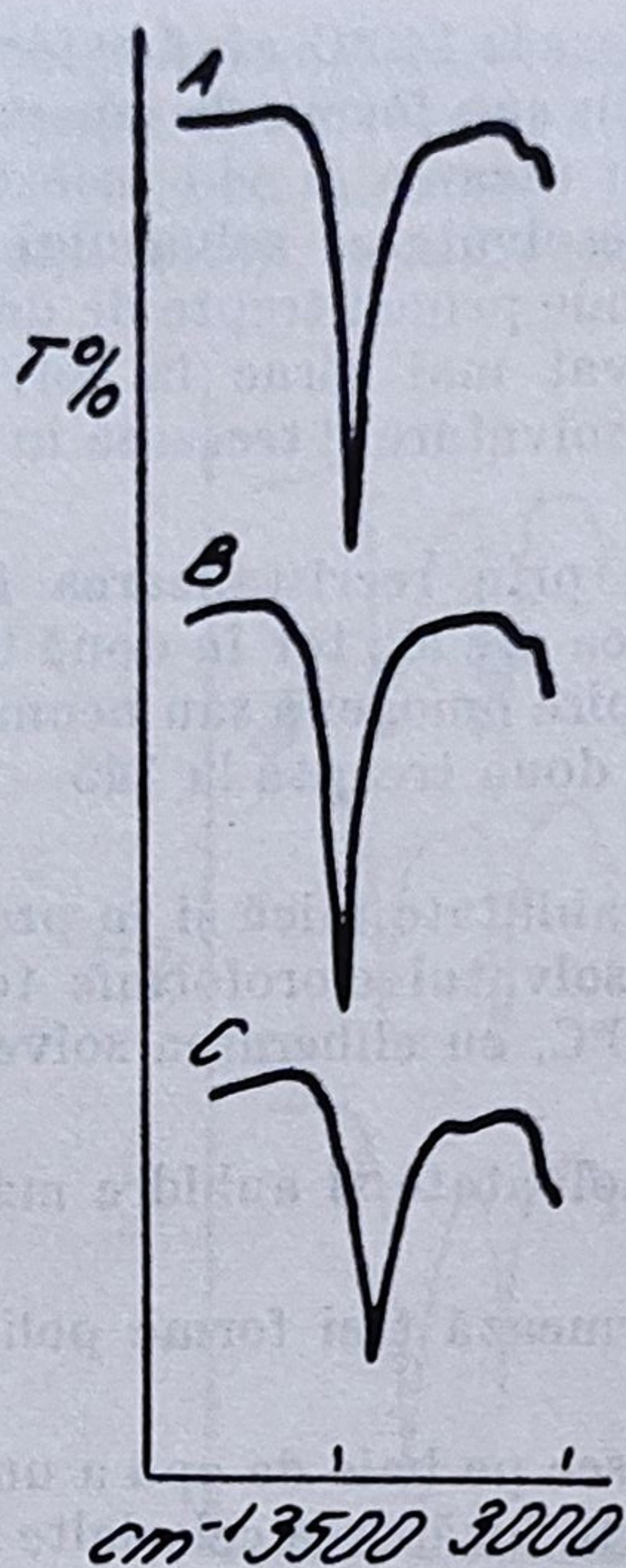


Fig. 4.54. Spectrul IR al cipationatului de estradiol: A = la temperatură joasă; B = la temperatură înaltă; C = solvatul cloroformic.

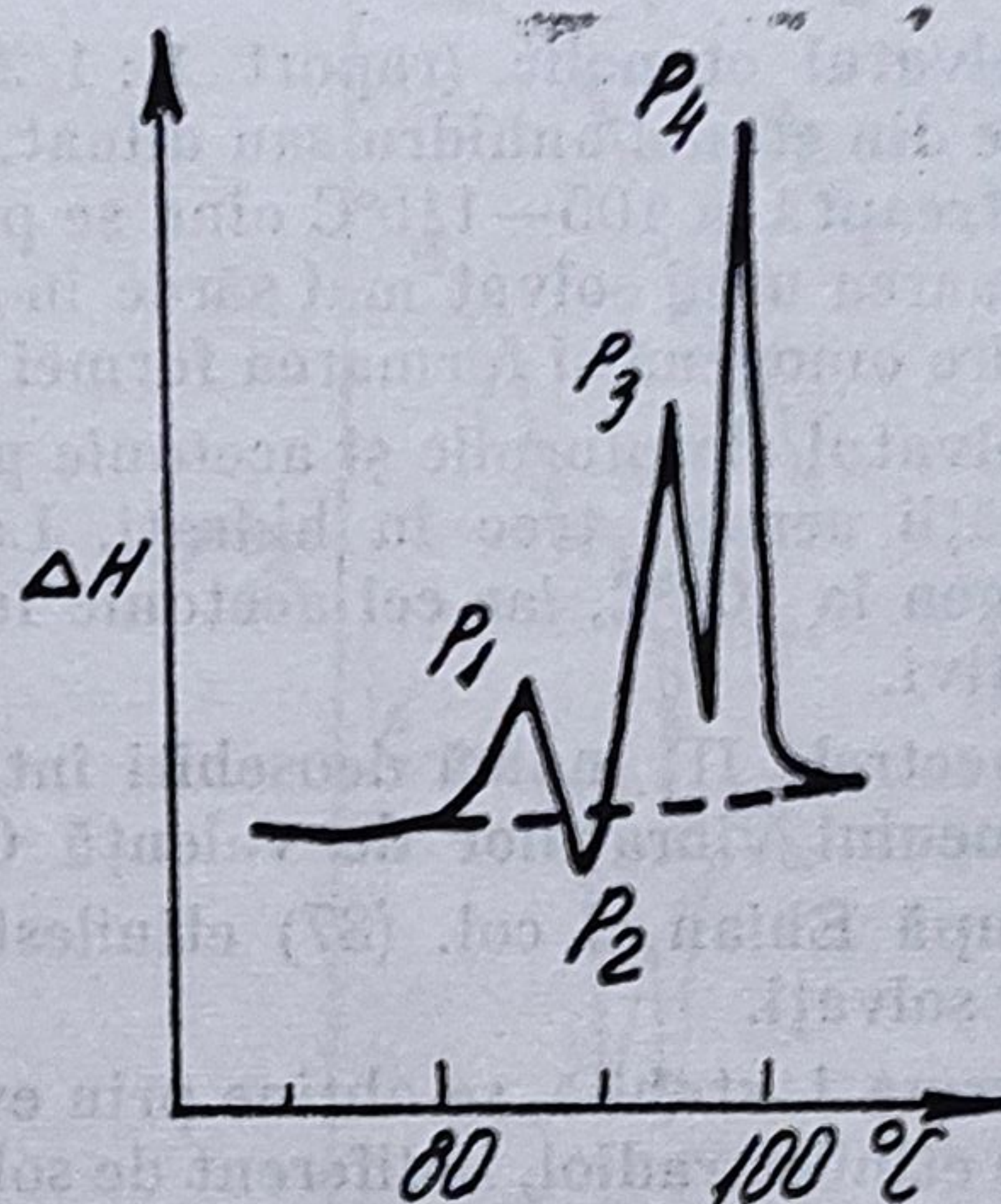


Fig. 4.55. Curbele DSC al formelor I, III ale enantianatului de estradiol.

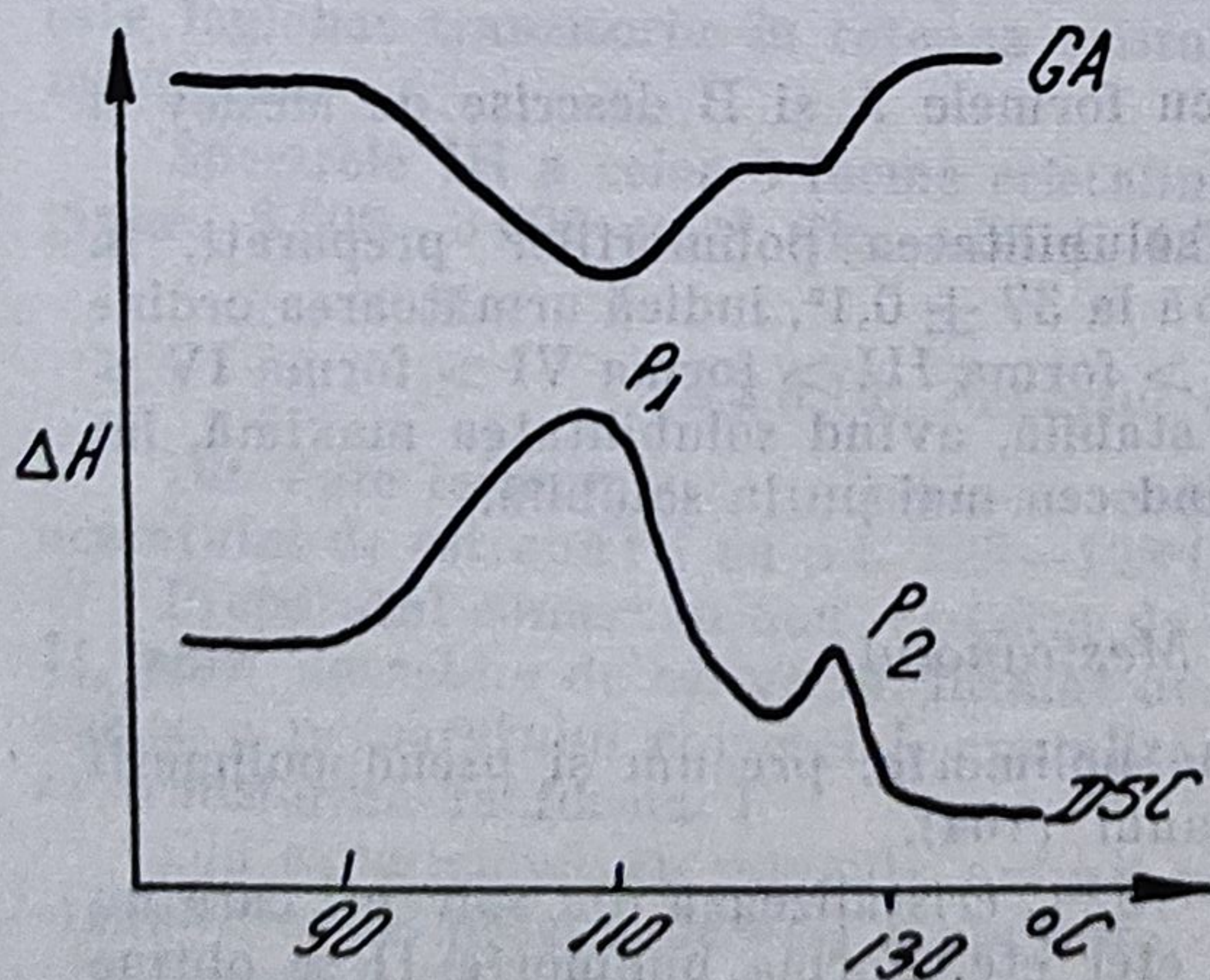


Fig. 4.56. Curbele DSC și AG ale solvatului metanolic al etinil estradiolului.

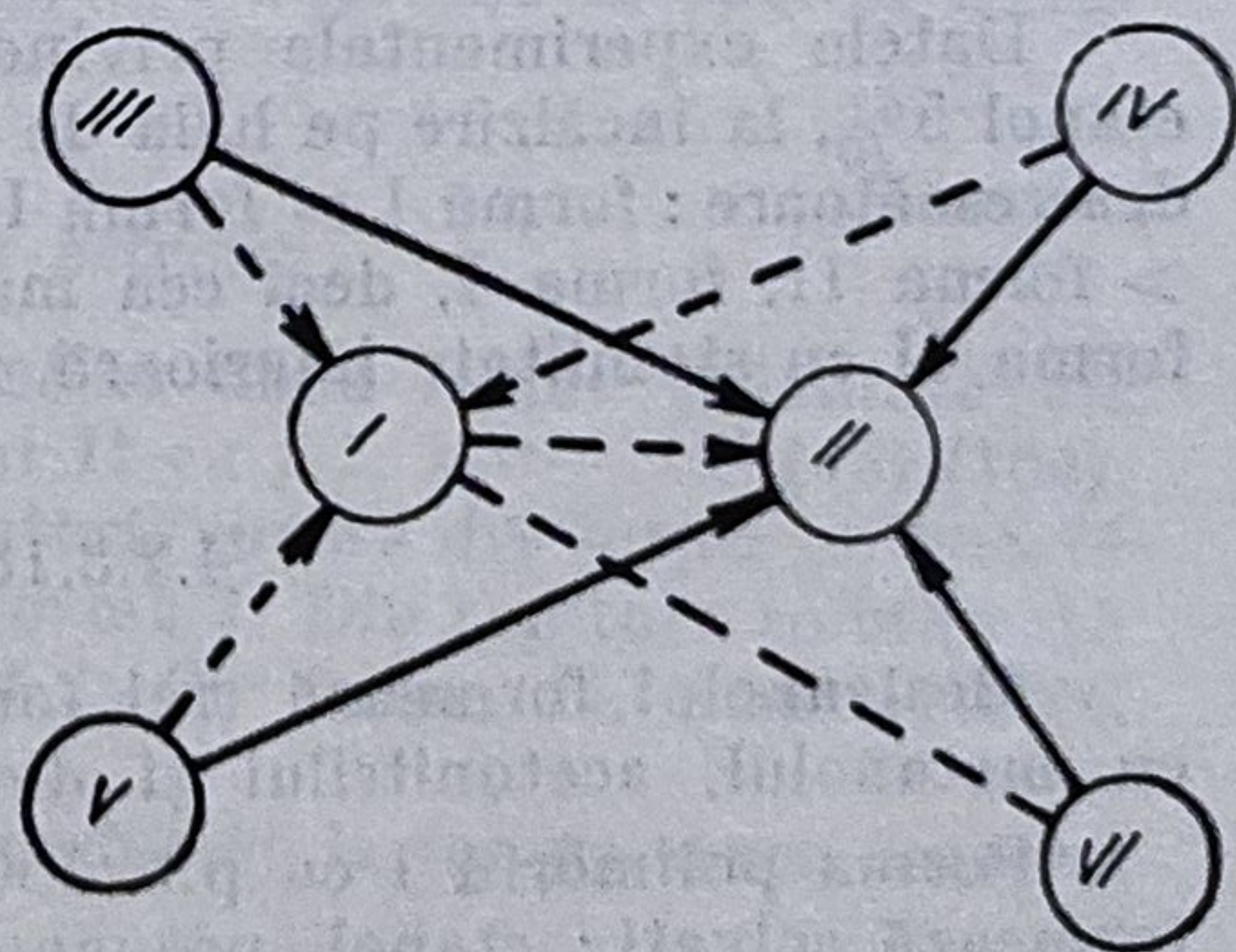


Fig. 4.57. Intertransformările formelor polimorfe ale estradiolului: ... încălzire la 150°; --- la amestecare sau suspensie în apă.

dusul comercial (semihidrat) prin păstrarea câteva ore la 140°C, când se formează forma anhidră. Solvatul metanolic (raport 1 : 1/2), sub forma de agregate, se obține prin solvirea formei anhidre în metanol și uscarea la vid în exicator. Analiza DSC și AG indică două picuri pentru desolvatarea solvatului metanolic, primul (P_1) endoterm la 110°C care corespunde primei trepte de desolvatare și topirii neomogene cu formarea unui solvat mai sărac în solvent și al doilea (P_2) la 120°C, pentru a doua treaptă de desolvatare și trecerea în forma anhidră (fig. 4.56).

Solvatul etanolic (raport 1 : 1/2) se obține prin recristalizarea formei anhidre din etanol anhidru sau diluat. Desolvatarea are loc tot în două trepte, prima treaptă la 105—115°C când se produce o topire omogenă sau neomogenă cu formarea unui solvat mai sărac în solvent și a doua treaptă la 145—152°C, cu topire omogenă și formarea formei anhidre.

Solvatul cloroformic și acetonc prezintă o stabilitate mică și în prezența umidității aerului trec în hidrați. La încălzire solvatul cloroformic topește neomogen la 100°C, iar cel acetonc între 70—100°C, cu eliberarea solventilor respectivi.

Spectrele IR indică deosebiri între formele solvatare și anhidre mai ales în domeniul vibrațiilor de valență OH.

După Ebian și col. (87) etinilestradiolul formează trei forme polimorfe și trei solvați.

Forma I, stabilă, se obține prin evaporare la sec pe baie de apă a unei soluții de etinilestradiol, indiferent de solvent, sau prin încălzirea celorlalte forme polimorfe la 150°, timp de 2 ore; forma II, mai puțin stabilă, se obține prin cristalizare din benzen, acetonă sau CCl_4 sau prin suspendarea cristalelor în apă; forma III prin cristalizare din toluen; forma IV (solvat) se obține prin cristalizare din cloroform, iar formele V și VI (solvați) prin evaporare la t. scăzută a unor soluții saturate din metanol, respectiv în etanol.

La încălzire la 250° toate formele polimorfe și solvații se transformă în forma I, stabilă. Prin amestecare sau suspensie în apă au loc transformările indicate în figura 4.57.

Formele I și II sînt analoage cu formele A și B descrise de Mesley și Johnson (209).

Datele experimentale privind solubilitatea polimorfilor preparați, în etanol 5%, la încălzire pe baia de apă la $37 \pm 0,1^\circ$, indică următoarea ordine descrescătoare: forma I > forma IV > forma III > forma VI > forma IV > > forma II, forma I, deci cea mai stabilă, avînd solubilitatea maximă, iar forma II cu stabilitate inferioară, fiind cea mai puțin solubilă.

4.2.8.18. Mestranolul

Mestranolul formează trei forme polimorfe, precum și pseudopolimorfi cu metanolul, acetonitrilul și dioxanul (164).

Forma polimorfă I cu p.t. 150—152°C cristalizează din solventi care nu formează solvați: etanol, propanol, eter etc. Forma polimorfă II se obține prin încălzirea topiturii solidificate sticlos a preparatului comercial la 70°C, iar forma polimorfă III, sub formă de sferuliți fasciculați, prin păstrarea timp de două zile a topiturii sticloase la temperatura camerei.

Solvatul metanolic (raport molar 1 : 1) sub forma de foițe hexagonale' cristalizează din metanol, după evaporarea excesului de metanol. La încălzire la 80°C cedează metanolul, iar la 90° topește neomogen. Solvatul acetoni- trilic, sub formă de foițe romboidale, cristalizează dintr-o soluție acetoni- trilic.

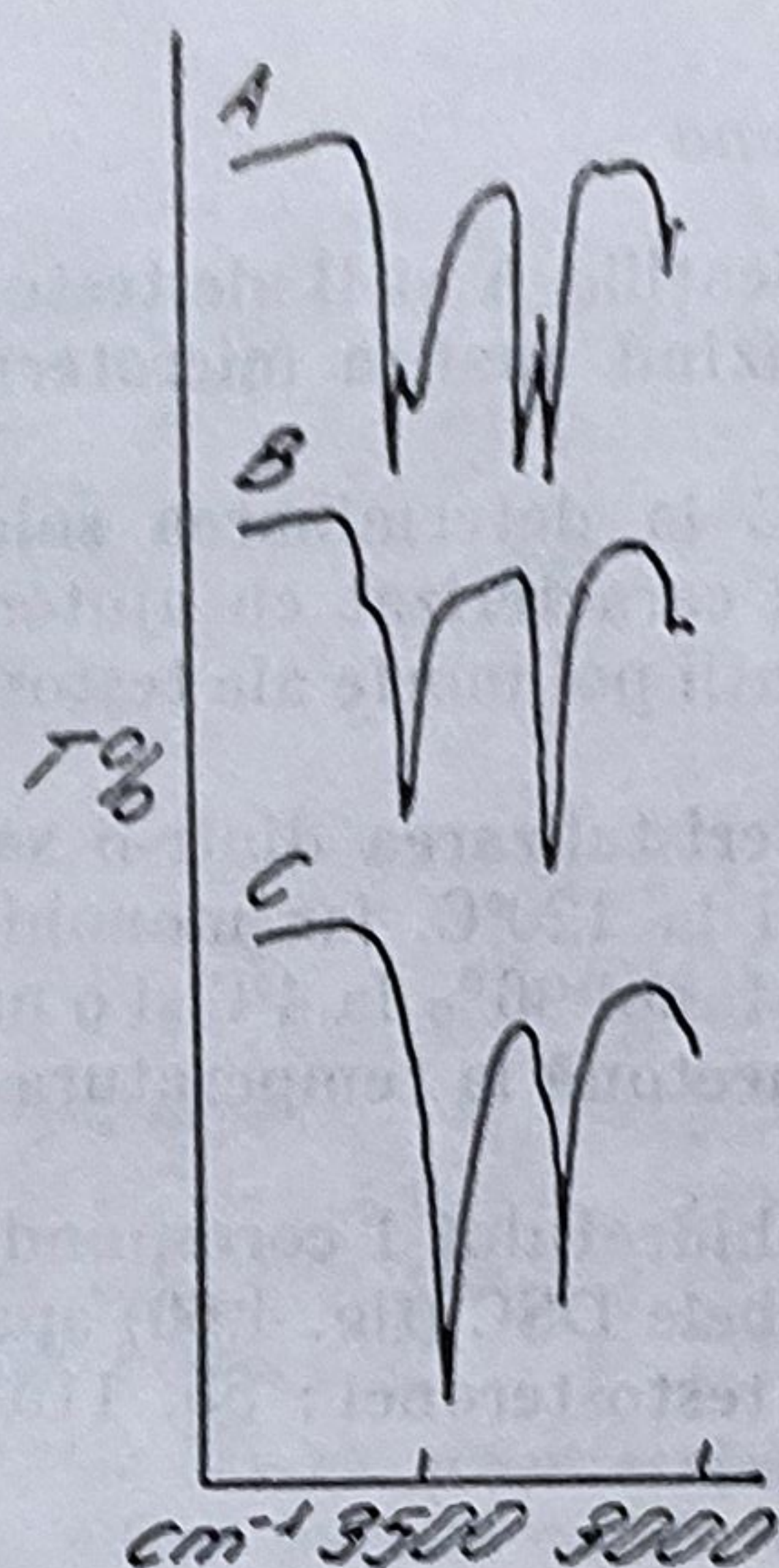


Fig. 4.58. Spectrele IR ale polimorfilor mestranolului: A = F_I; B = F_{II}; C = F_{III}.

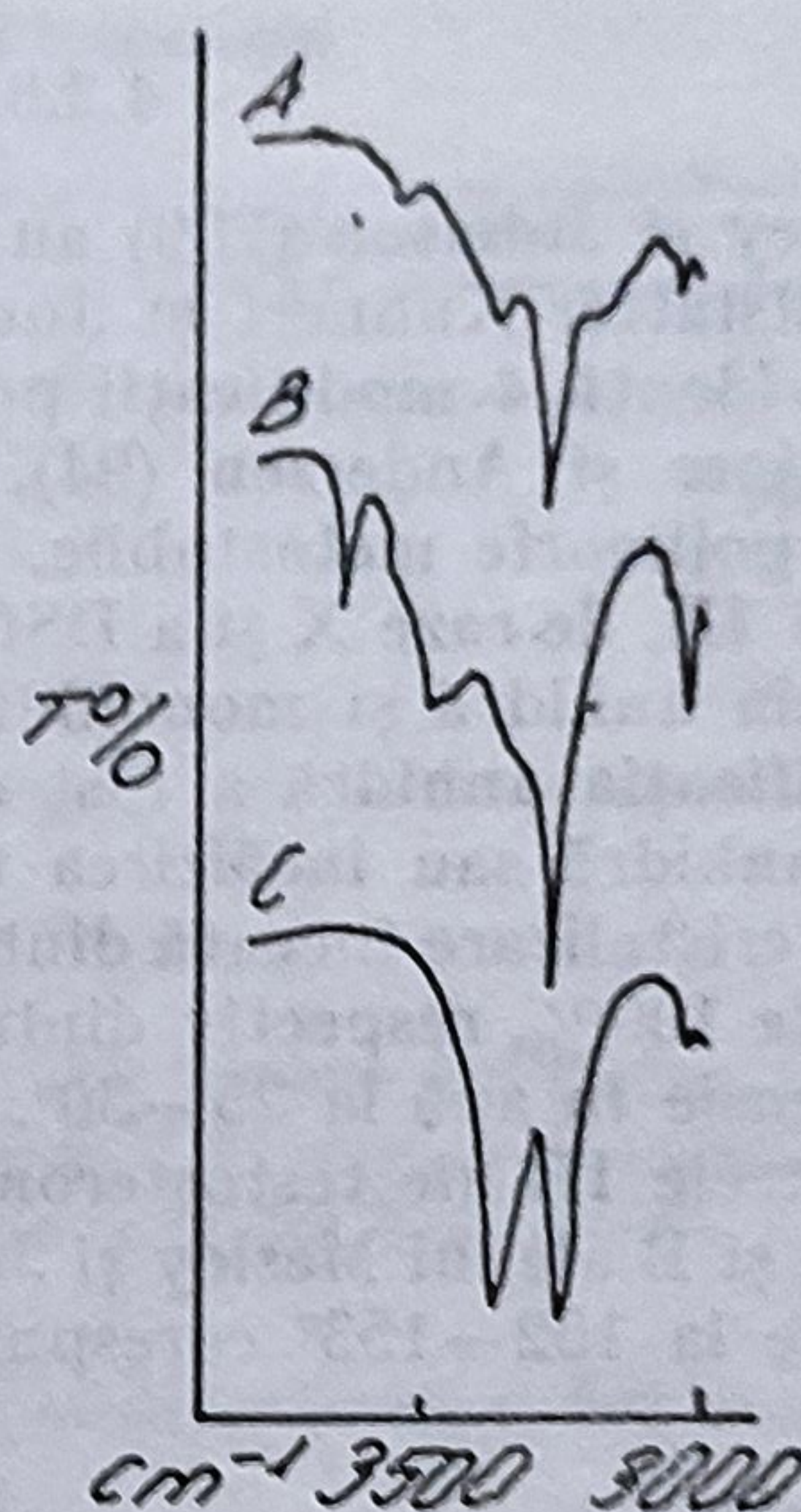


Fig. 4.59. Spectrele IR ale solvaților mestranolului în metanol (A) acetonitril (B) și în dioxan (C).

La încălzire la 50—60°C suferă o pseudomorfoză. În solvatul dioxanic, dioxanul este înglobat tranzitoriu în rețeaua cristalină. La încălzire la 120°C topește neomogen.

Spectrele IR a celor 6 forme cristaline indică diferențe în special în regiunea 3 500—3 000 cm⁻¹ (fig. 4.58 și 4.59).

4.2.8.19. Acetatul de estronă

Din date termomicroscopice s-au evidențiat două forme polimorfe ale acetatului de estronă: I cu p.t. 125—128°C și II cu p.t. 110—112° (43) (164).

Preparatul comercial nou, cercetat de autori, constă din forma polimorfă II, spre deosebire de cel vechi, format din forma I. Din topitura solidificată sticlos a preparatului comercial, cristalizează la 70° forma II, care la 105°C se transformă în forma I.

Din experiențele cu solvenți, autorii au dedus că la temperatura camerei ambele forme posedă aceeași stabilitate.

Spectrele IR, datorită lipsei grupei OH, sînt nesemnificative în acest domeniu. De remarcat este banda „OH” a formei II de la 3 055 cm⁻¹. Numai lungimile de undă constituie un criteriu de diferențiere a celor două forme polimorfe.

Medrogestona sau 6,17-Dimetil-4,6-pregnadien-3,20-diona, prezintă trei forme polimorfe: I p.t. 146°C; II p.t. 137–139°C, metastabilă, întâlnită în preparatul comercial și forma III, instabilă, cu p.t. 130°, preparate și caracterizate termogravimetric DSC și spectral IR de către Kuhnert-Brandstätter și Bösch (179).

4.2.8.20. Testosterona

Mesley și Johnson (209) au descris modificările A și B ale testosteronei, iar Brandstätter-Kuhnert și Junger (172) utilizând analiza microtermică, au pus în evidență 4 modificări polimorfe.

Frokjoer și Andersen (94), utilizând DSC la determinarea solubilității formelor polimorfe metastabile, au preparat și caracterizat cu ajutorul spectroscopiei IR, de raze X și a DSC, trei modificări polimorfe ale testosteronei: modificarea anhidră și monohidrații I și II.

Modificarea anhidră a fost obținută prin cristalizarea dintr-o soluție de acetonă anhidră sau încălzirea monohidratului la 120°C, iar monohidratul I și II prin cristalizare înceată dintr-o soluție de etanol 96% la 4°C și o umiditate relativă de 100%, respectiv dintr-o soluție de acetonă la temperatura camerei sau suspensie în apă la 25–30°.

Spectrele IR ale testosteronei și ale monohidratului I corespund modificărilor A și B ale lui Mesley și Johnson. În curbele DSC (fig. 4.60) apar picuri endoterme la 152–153° corespunzător p.t. al testosteronei; 55, 115–116 și

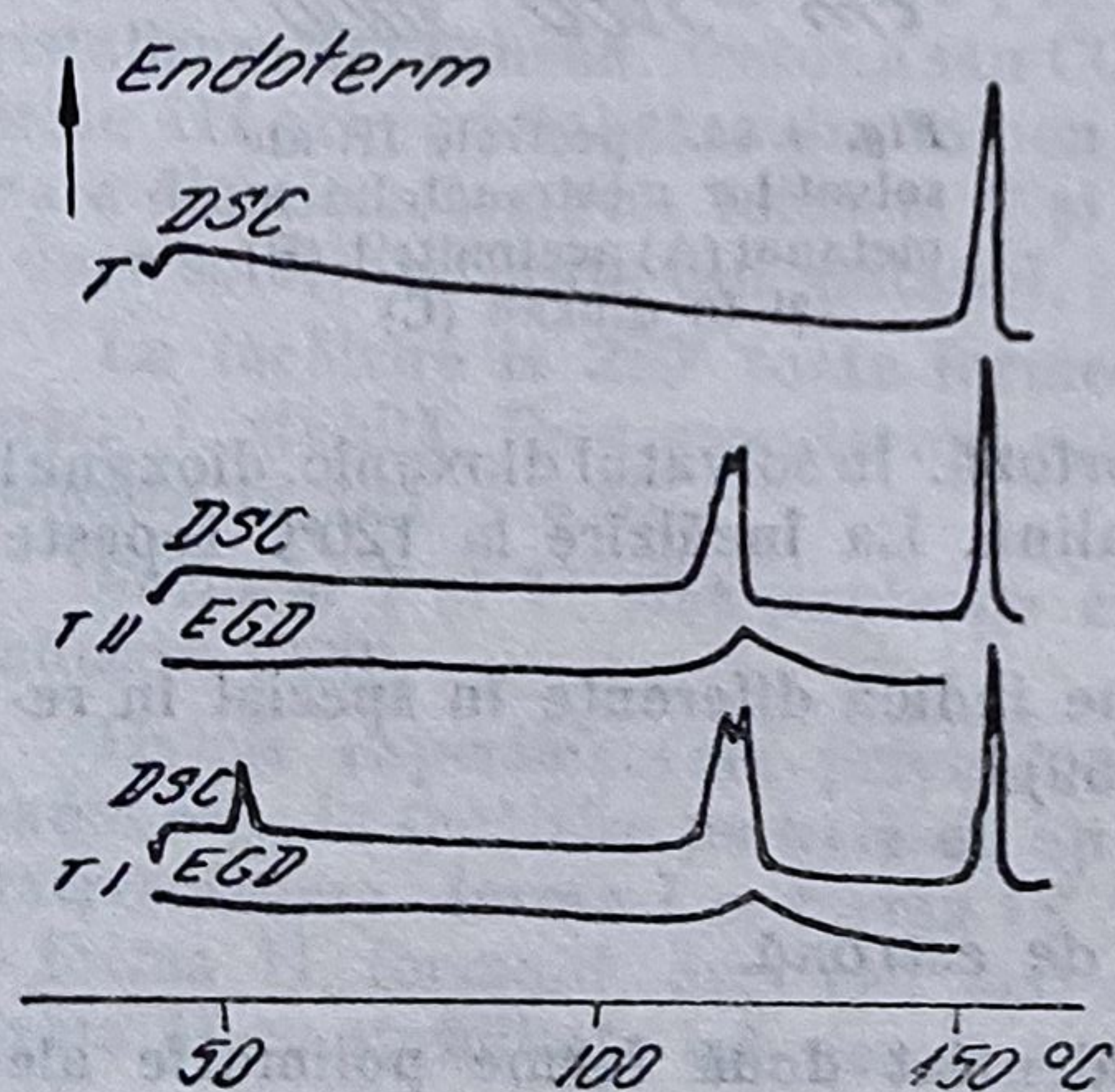


Fig. 4.60. Curbele DSC ale testosteronei (T_I) și ale monohidratului (T_I) și monohidratului (T_{II}).

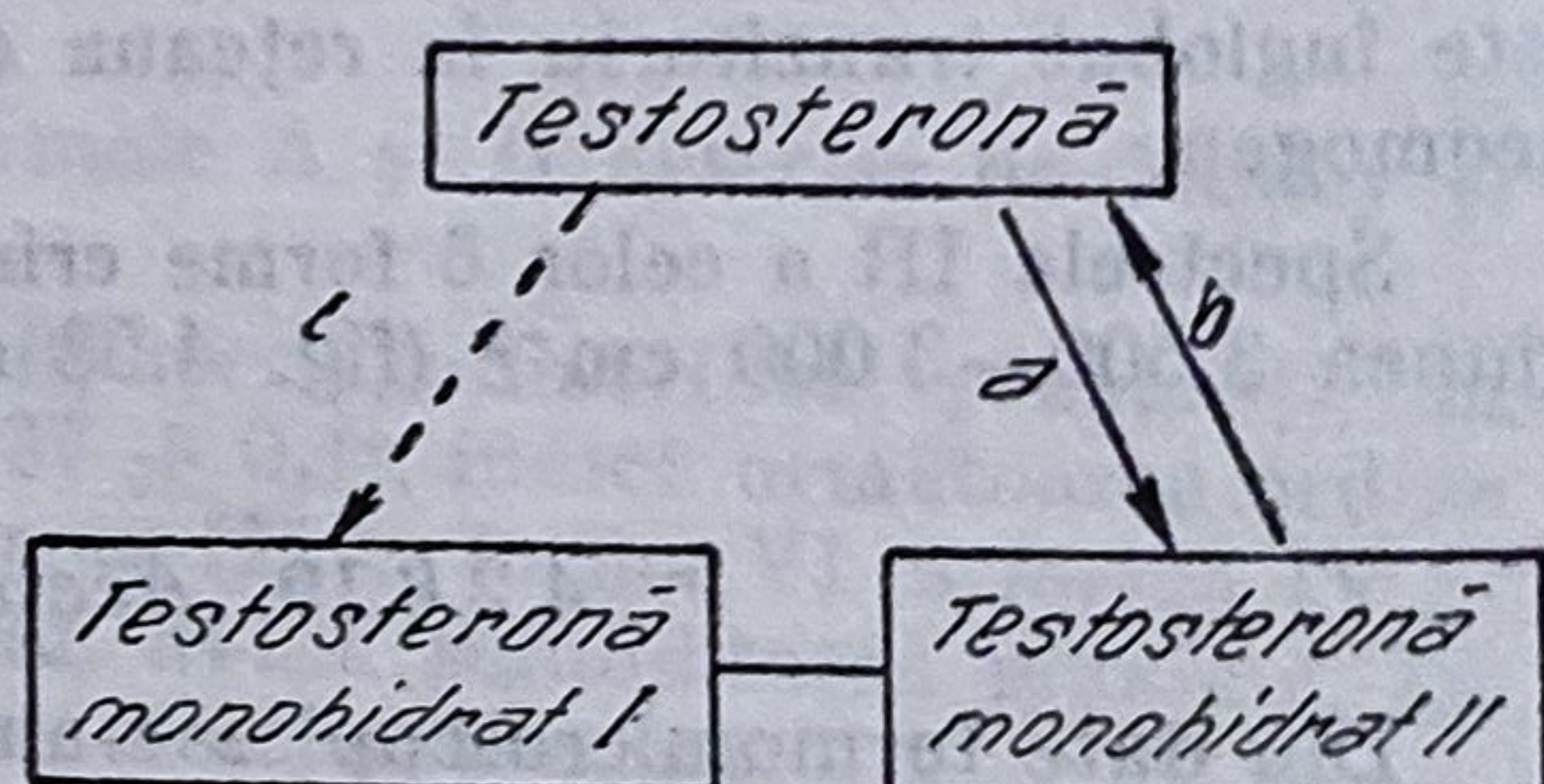


Fig. 4.61. Intertransformările formelor polimorfe ale testosteronei: a = suspensie în apă la 15–30°; b = încălzire câteva minute la 115–116°; c = suspensie în apă; d = încălzire peste 55°.

152–153° corespunzători tranziției polimorfe a monohidratului I și II, deshidratării lor și transformării în testosteronă anhidră cu p.t. 152–153°.

Intertransformările celor trei polimorfi sînt indicate în figura 4.61 (a: suspensie în apă la 15–30°; b: încălzire câteva minute la 115–116°; c: suspensie în apă la 4°C; d: încălzire peste 55°C).

Autorii au calculat căldura de reacție a tranzițiilor de mai sus și solubilitatea modificațiilor polimorfe la temperatura de 15, 20, 25 și 30°. Valorile obținute sînt sintetizate în tabelul 4.23.

Tabelul 4.23

**Solubilitatea polimorfilor testosteronel
(mg/100 ml)**

°C	Testosteronă	Monohidrat	
		I	II
15	6,5	1,64	1,92
20	6,9	1,92	2,17
25	7,3	2,24	2,57
30	7,7+0,4	2,60	2,86

4.2.8.21. Dihidrotesterona

Nu formează solvați cu solvenții organici ; se cunosc doi hidrați care cedează la încălzire între 70—130° apa ; între 110 și 130° ei trec în modificația I, prisme, cu p.t. 182°. Din topitura modificației polimorfe I, la răcire, s-a izolat modificația polimorfă II și III, nestabile.

Spectrele IR ale modificațiilor polimorfe I și II și a celor doi hidrați sînt reproduse, după autorii citați în tabelul 4.24.

Forma II prezintă o deplasare evidentă a bandei ν OH spre frecvențe mai mari.

Tabelul 4.24

Benzi de absorbție în IR la polimorfi și solvați ai dihidrotesteronei

Dihidrotesterona	Reglunea spectrală cm^{-1}	
	4 000—3 000	1 800—1 600
Forma I	3 440	1 705
Forma II	3 420	1 705
Solvatul slab hidratat	3 560	1 708
Solvatul puternic hidratat	3 250	1 620
	3 560	
	3 430	1 700

4.2.8.22. Dehidropregnenolona

Formează pseudopolimorfi din : metanol, etanol, eter, acid acetic glacial, cloroform și apă. Cu apa formează doi hidrați diferiți.

Stabilitatea lor este relativ însemnată la temperatura ordinară. La încălzire se transformă, prin eliminarea solventului, între 70—110°C, în forma stabilă, care are p.t. 210—214°, cu descompunere.

Spectrele pseudopolimorfilor prezintă diferențe mai ales în domeniul vibrațiilor de valență ν OH (tabelul 4.25).

Tabelul 4.25

Vibrațiile de valență ν OH la solvați ai dehidroprogesteronei

Dehidropregnenolona	ν OH cm ⁻¹
Anhidră	3 430
Solvatul slab hidratat	3 490, 3 400
Solvatul puternic hidratat	3 480, 3 430
Solvatul cristalizat din metanol	3 300 (largă)
Solvatul cristalizat din etanol	3 250
Solvatul cristalizat din acid acetic glacial	3 320
Solvatul cristalizat din eter	absorbție largă între 3 050 și 3 500
Solvatul cristalizat din cloroform	3 355

4.2.8.23. Alți hormoni steroizi

Polimorfismul și solvații altor hormoni steroizi este indicat în tabelul 4.26. De altfel 60% din derivații estradiolului și androstanului sînt capabili să formeze solvați. La hormonii steroizi, care formează, de preferință solvați, nu

Tabelul 4.26

Polimorfismul și pseudopolimorfismul altor hormoni steroizi

Substanța	Forme polimorfe p.t.: °C	Solvate cu	Bibliografie
Acetoxipregnenolona	—	apa ; (p.t. 176—180)	156
Alilestrenol	—	metanol	164
Androsten-3 β 01-17 α -benzoat	—	metanol	164
4-Clortestosteronă	I 130°; II 177—183 III 148—154	apa	
Estradiol fenilpropionat	2	metanol	164
Estradiol valerianat	—	cloroform	164
Estriol	—	metanol	164
Flurogestonă acetat (17 α -Acetoxi-9 α -fluor-11 β -hidroxiprogesterona-acetat)	I 255—265 d	apa	156
Línestrenol	2	metanol	164
Quínestrol	—	metanol, etanol	164
Stanozolol (17 α -Metil-17 β -hidroxlandrostan-3,2-pirazol)	I 237—242 II 220—231 d	apă, metanol, etanol, n-propanol, izo-propanol, ac. acetic, benzol, chf, diclormetan	156

s-au pus în evidență forme polimorfe, deoarece aceste substanțe cristalizează din toți solvenții fie ca hidrat, fie ca alți solvați. Metanolul este solventul preferat în ceea ce privește formarea de solvați, deoarece 70% din steroizii care formează solvați leagă metanolul în rețeaua lor cristalină. Deși pentru apă valoarea este sub 55 %, importanță practică au în primul rînd hidrații, deoarece reprezintă forma stabilă, forma anhidră trecînd în hidrați sub acțiunea umidității aerului, iar solvații prin depozitare (44).

Spectre

După Mesley (210) principalele diferențe în spectrele IR ale modifațiilor polimorfe ale hormonilor steroizi, care pot constitui teste de identificare a acestora, sînt sintetizate în tabelul 4.27, iar spectrele lor în IR în figura 4.62—4.77.

Tabelul 4.27

Frecvențe caracteristice în spectrele IR a unor hormoni steroizi medicamentoși

Denumirea comună internațională (DCI)	Forma polimorfă	Frecvențe în cm^{-1}
Betametazonă	A	902 i ; 887 u
Betametazonă	B	887 i ; 900 și 907 u
Betametazonă	A	1 733 și 1 712 p ; 875—915 p
17-valerianat	B	1 721 pu ; 886 b.l. ; 899 u
Fluorocortizonă-acetat	A	3 440 și 3 350 p.d. ; 1 736 s, 1 715 s, 1 650 vs, 1 629 vw, 1 274 p.i.
	B	3 520 m, 3 380 s, 3 300 sh, 1 758 s, 1 742 sh, 1 727 s, 1 647 vs, 1 238 și 1 226 p.d.
	C	3 410 l, 1 475 sh, 1 724 s, 1 653 vs
	D	3 470 p.u., 1 754 s, 1 721 s, 1 658 vs, 1 616 m
Hidrocortizona	A	Nu absoarbe în jur de 760 p.d. la 761 și 752 (Chf)
	B	
Prednisolonă	A	888 i, 889
	B	903 i, 899 și 894 u
Prednisonă	A	Lipsă bandă intensă (750)
	B	749 i (Chf)
Progesteronă	A	870 i
	B	864 i
Testosteronă	A	870 i
	B	864 i
	C	881 i

i = intens ; u = umăr ; p = pic ; p.u. = pic unic ; b.l. = bandă lată ; p.i. = pic intens ; l = lat

Ținînd seama de spectrele IR ale celor 35 hormoni steroizi, studiați în stare solidă, Mesley (210), socotește că diferențele structurale între diferite forme polimorfe se datoresc unor tipuri diferite de asocieri a moleculelor respective. Cea mai frecventă formă de asociere, întîlnită la majoritatea compușilor examinați, se datorește legăturilor de hidrogen intermoleculare între grupările hidroxil, cu formare de dimeri sau polimeri. La compușii polihidroxilici este posibilă și formarea unor legături de hidrogen intramoleculare. Așa de ex. triamcinolona cu grupări hidroxilice la atomii de carbon învecinați poate forma un pentaciclu.

Existența unor legături de hidrogen între gruparea hidroxil și carbonil este posibilă la majoritatea hormonilor steroizi și pare probabilă la hidrocortizon și derivații lui. De asemenea nu este exclusă formarea unor legături de hidrogen intramoleculare între grupările 17 α -hidroxil și 20-ceto.

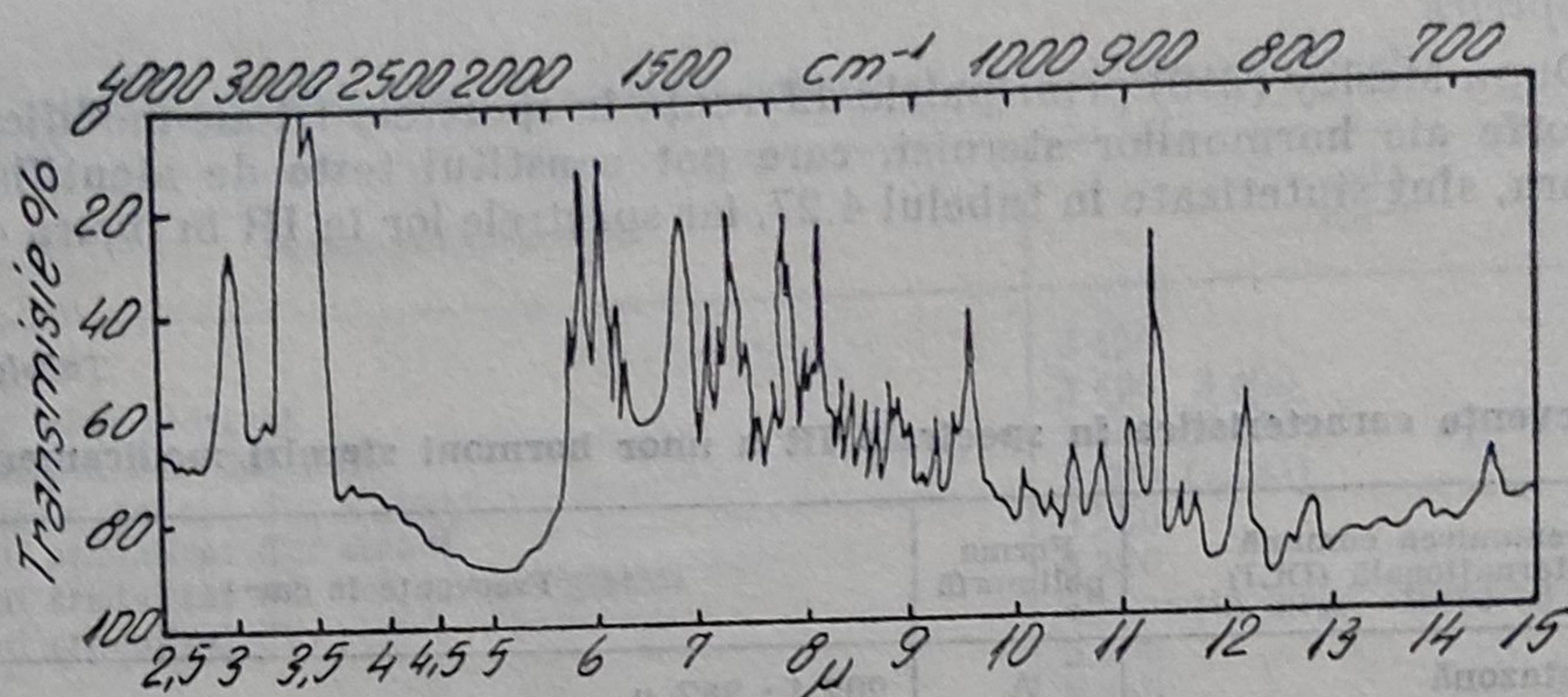


Fig. 4.62. Acetat de prednisonă forma A.

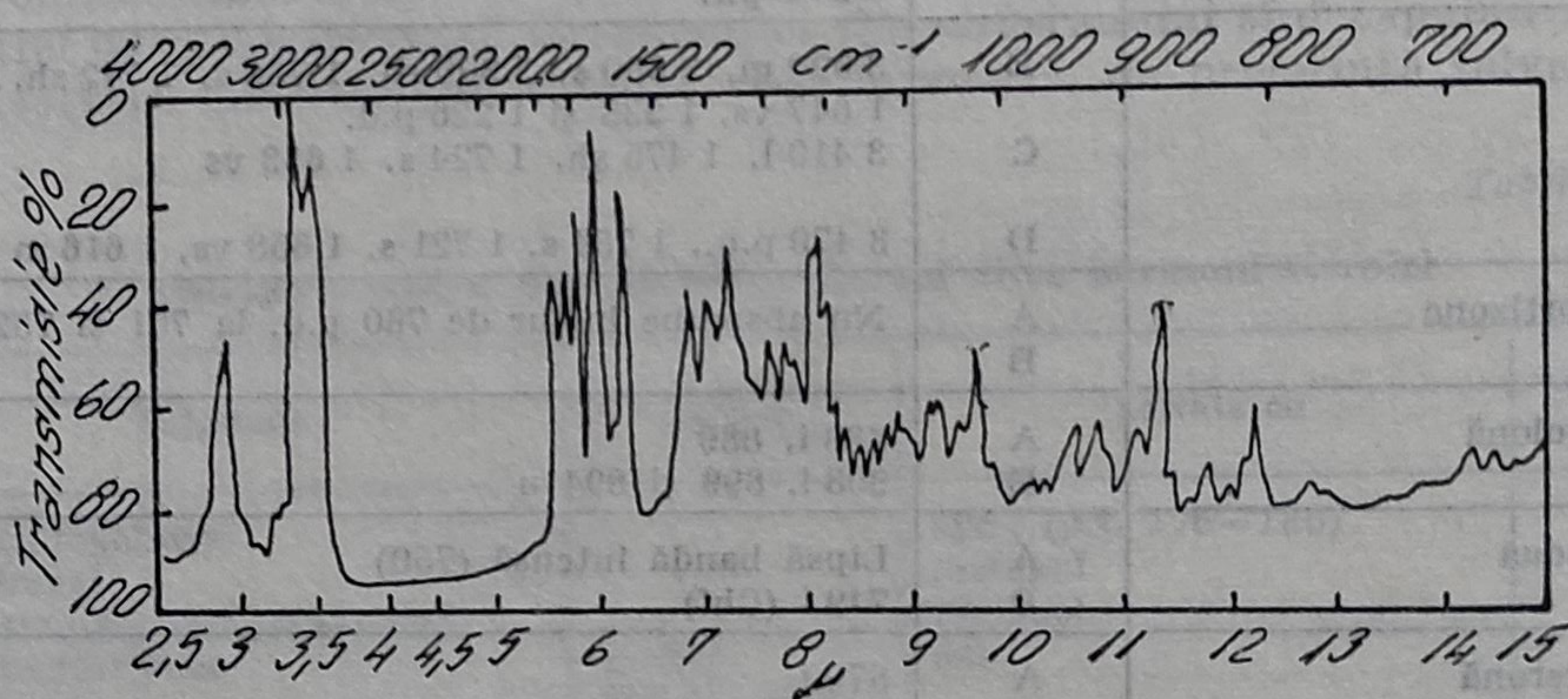


Fig. 4.63. Acetat de prednisonă forma B.

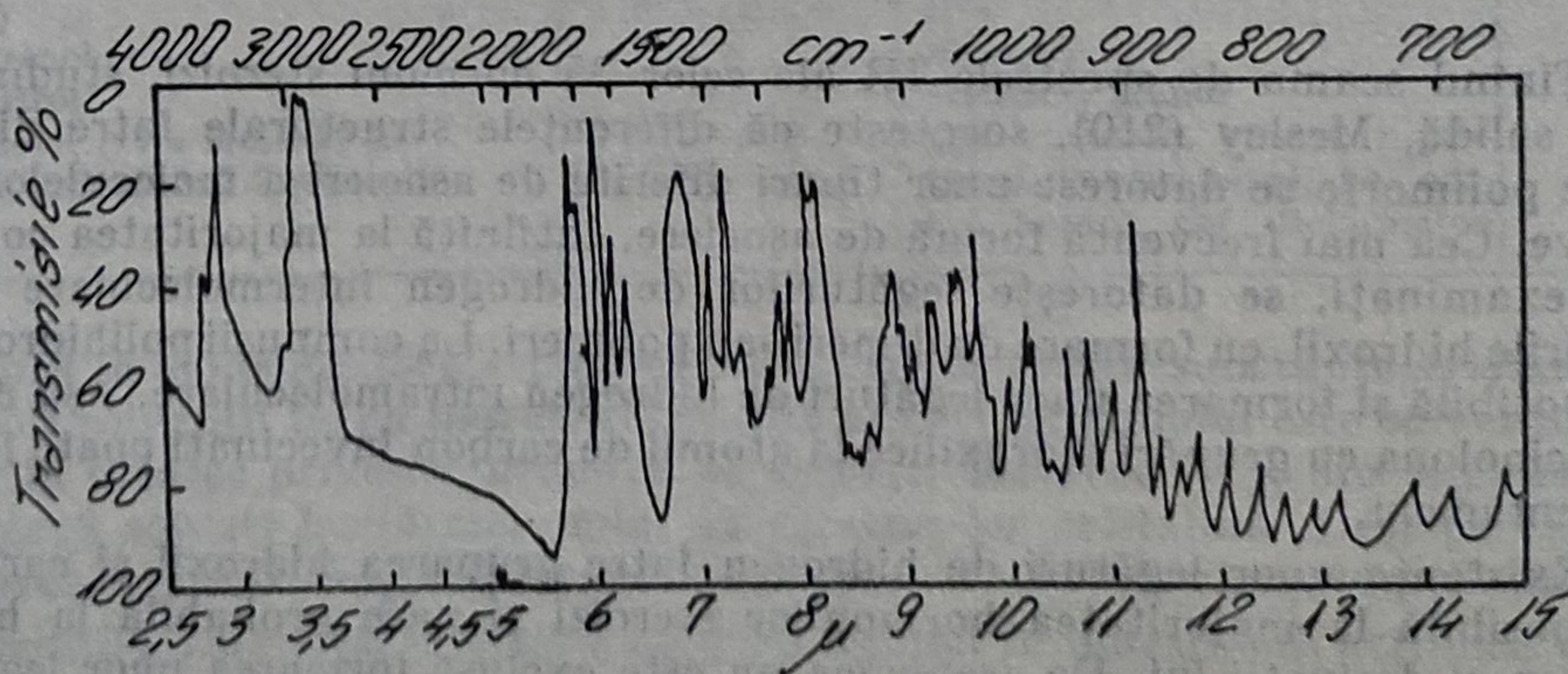


Fig. 4.64. Acetat de dexametazonă forma A.

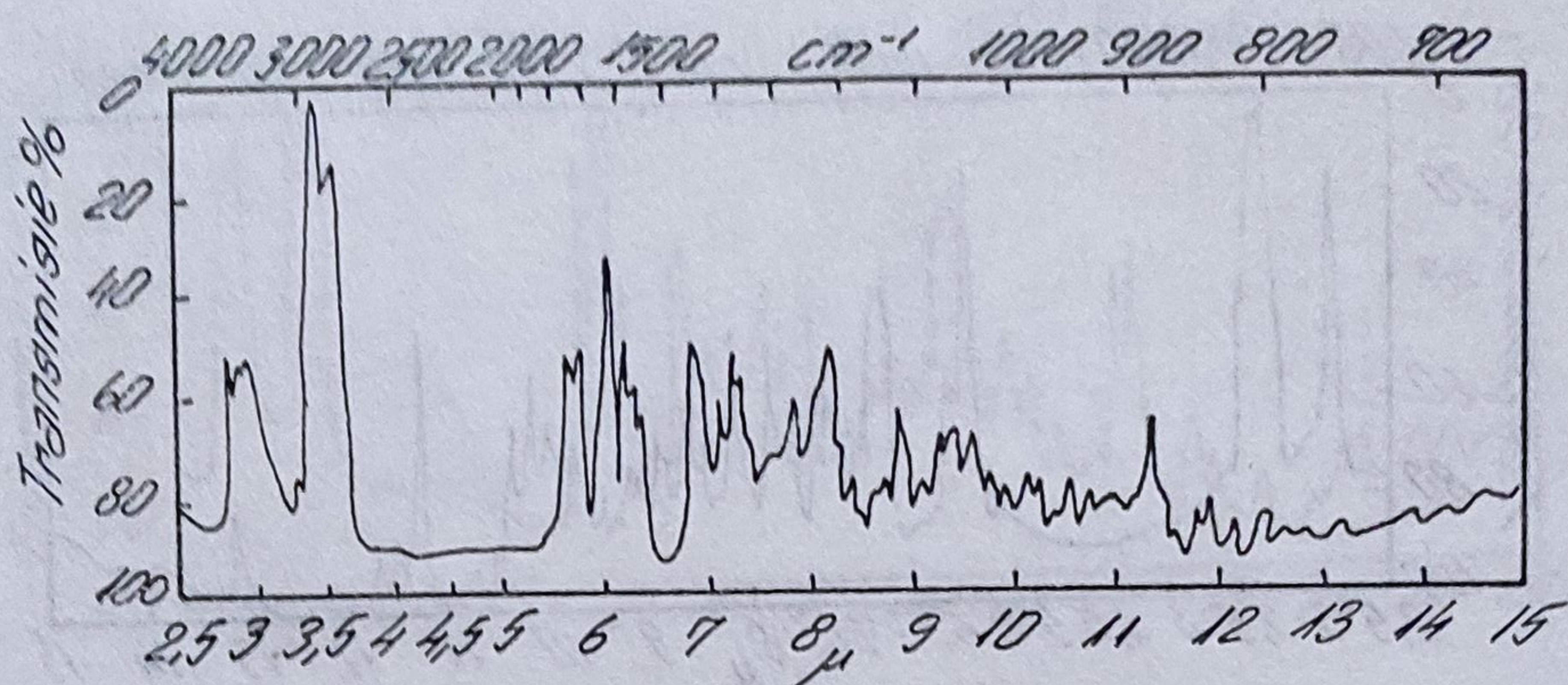


Fig. 4.65. Acetat de dexametazonă forma B (include urme de formă D).

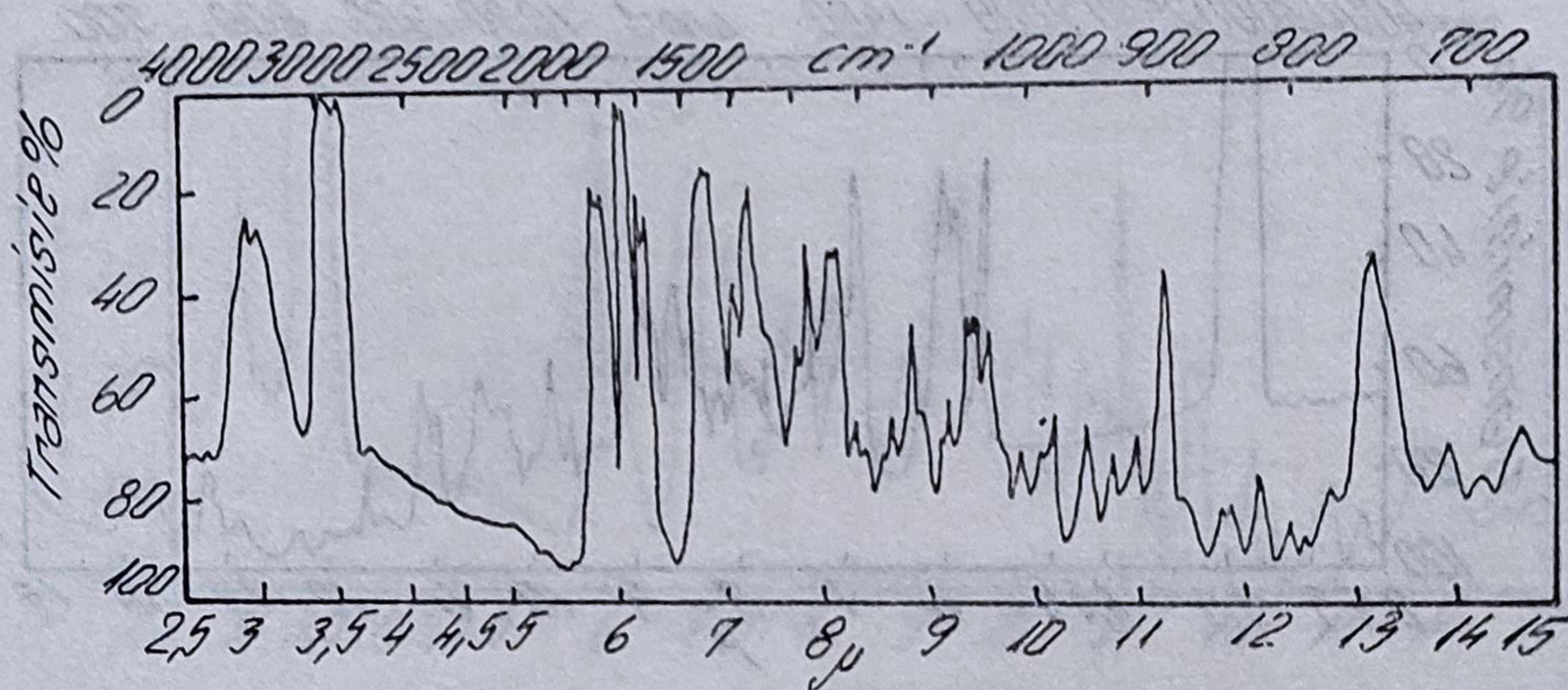


Fig. 4.66. Acetat de dexametazonă forma D.

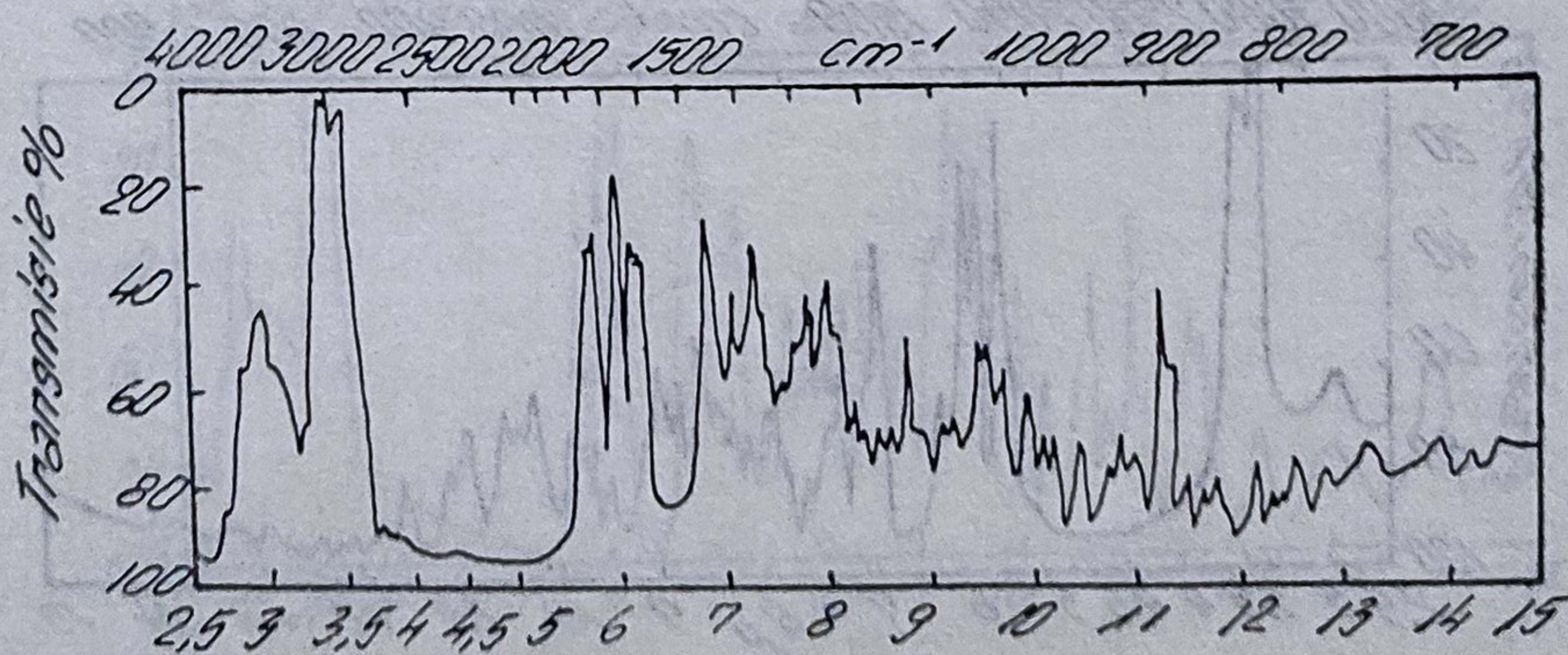


Fig. 4.67. Acetat de dexametazonă forma D (include urme de formă B).

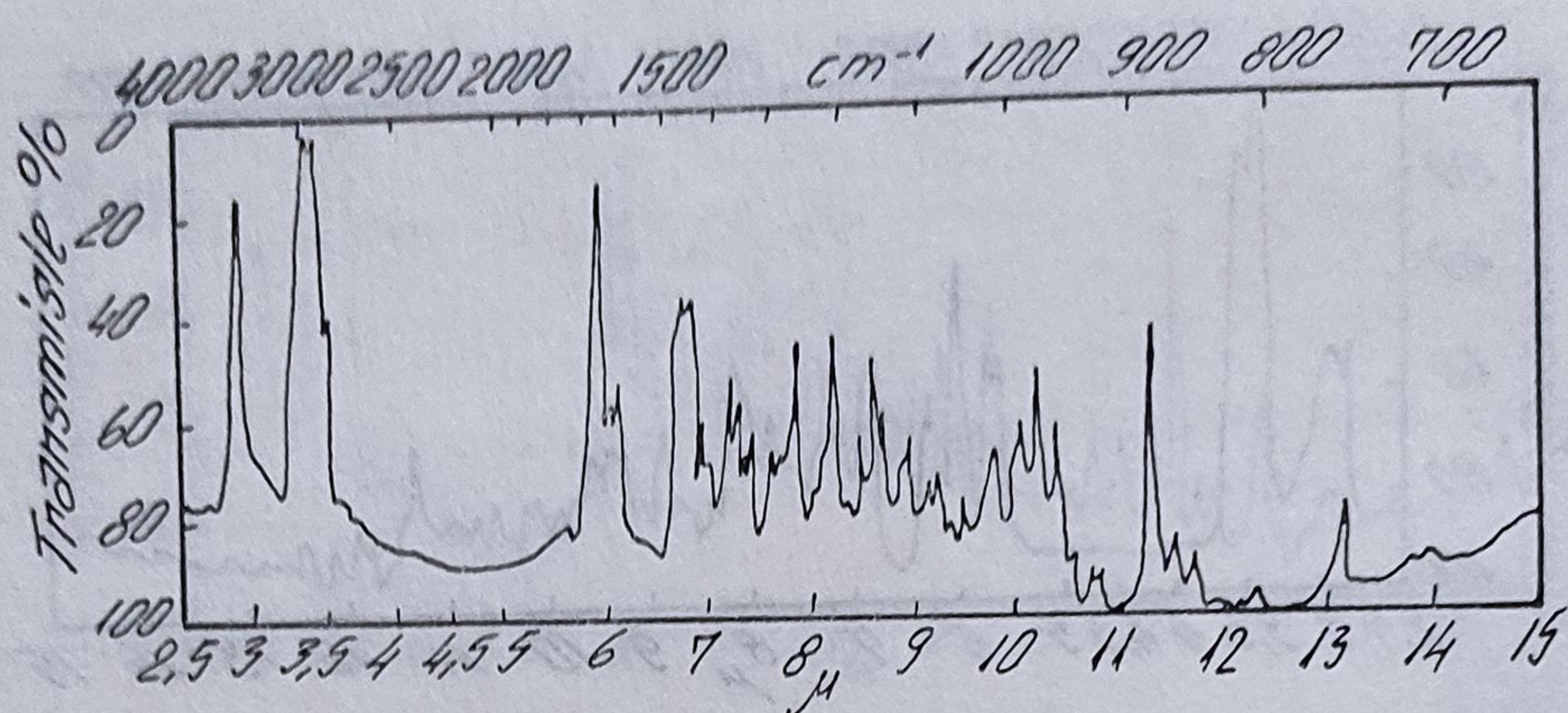


Fig. 4.74. Noretandrolonă, forma B.

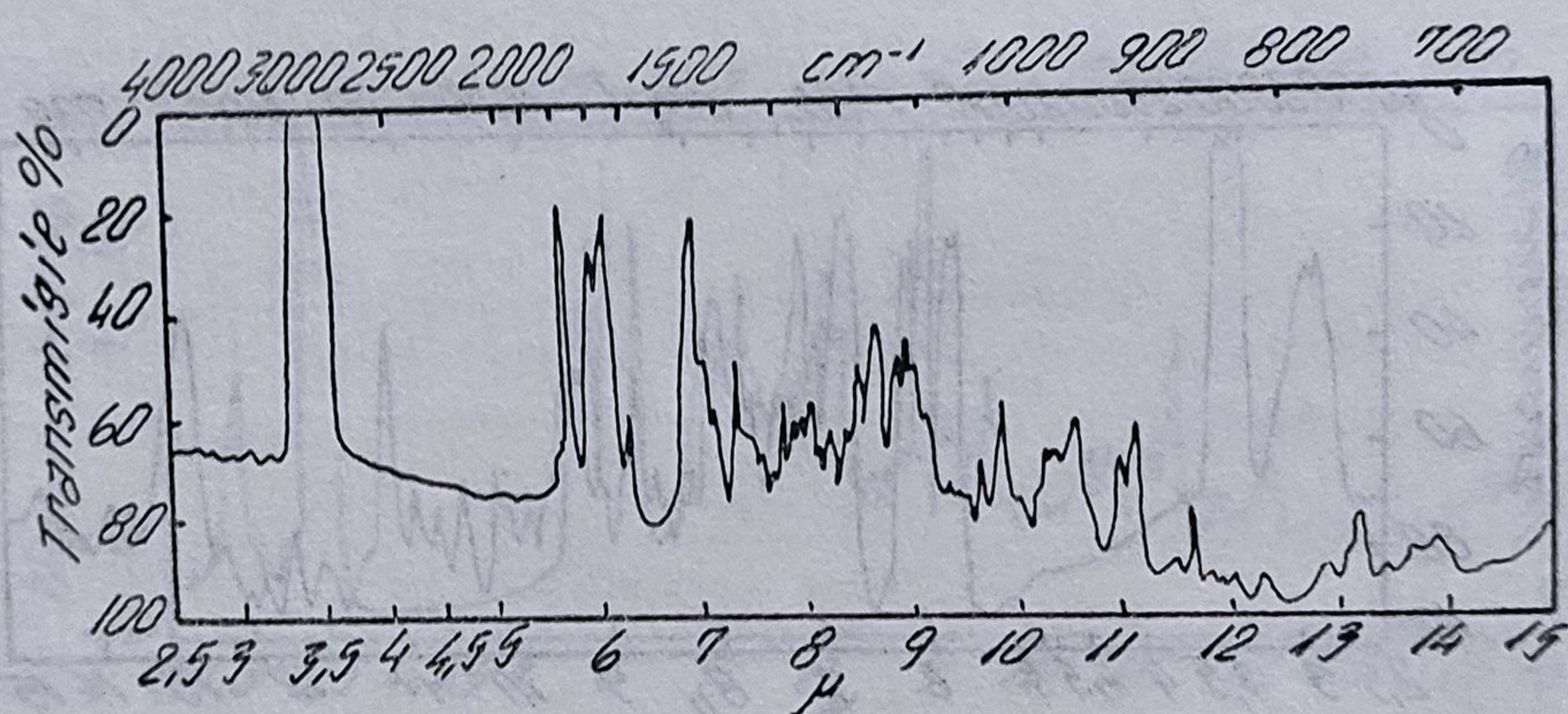


Fig. 4.75. Spironolactonă, forma A.

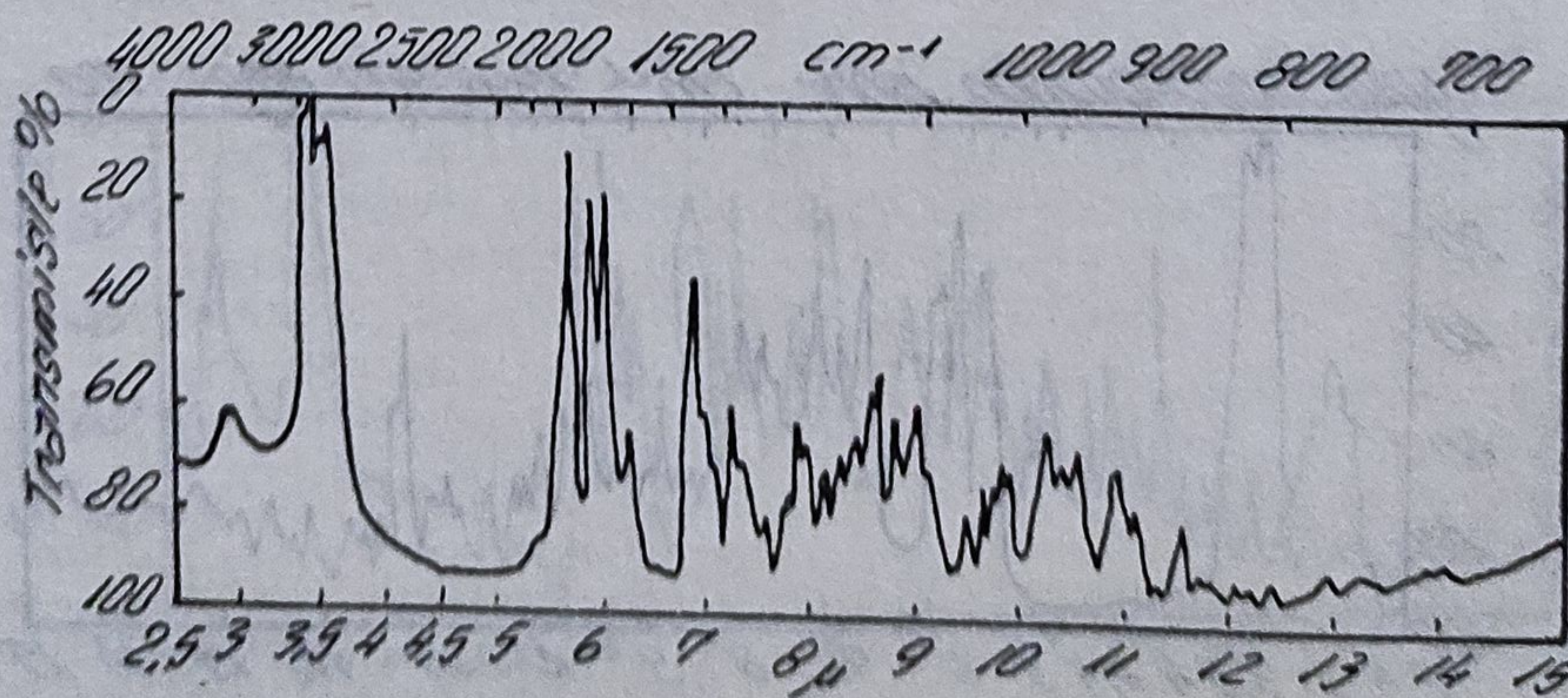


Fig. 4.76. Spironolactonă, forma B.

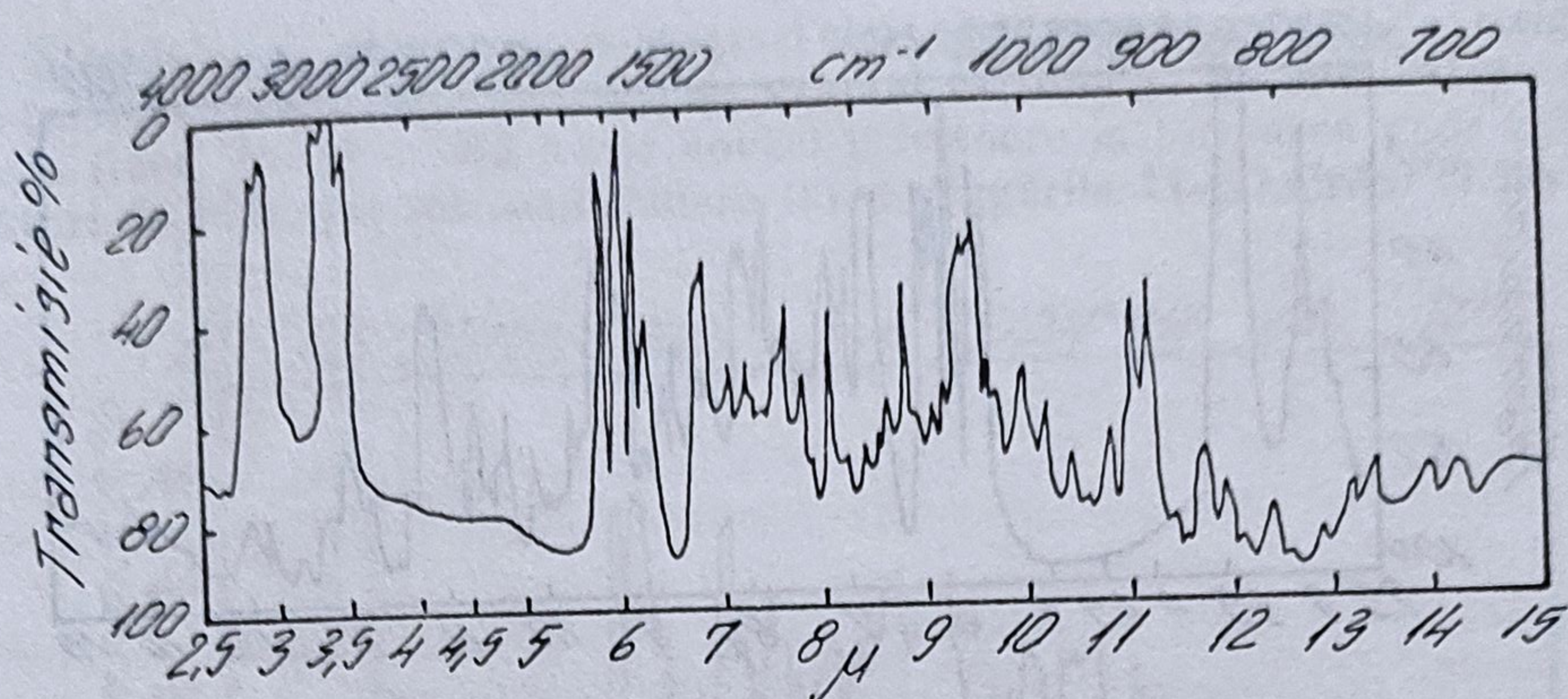


Fig. 4.71. Triamcinolonă, forma B.

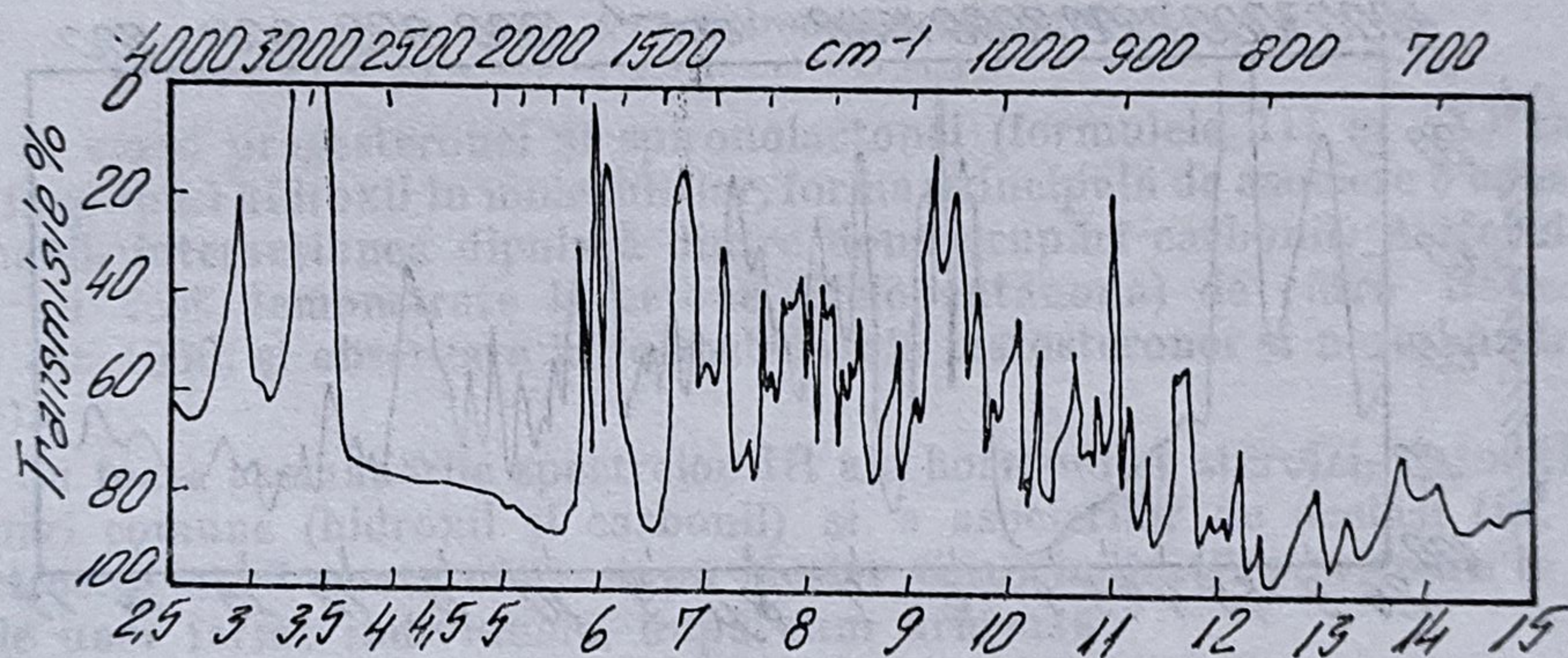


Fig. 4.72. Fluocinolonă acetonid, forma A.

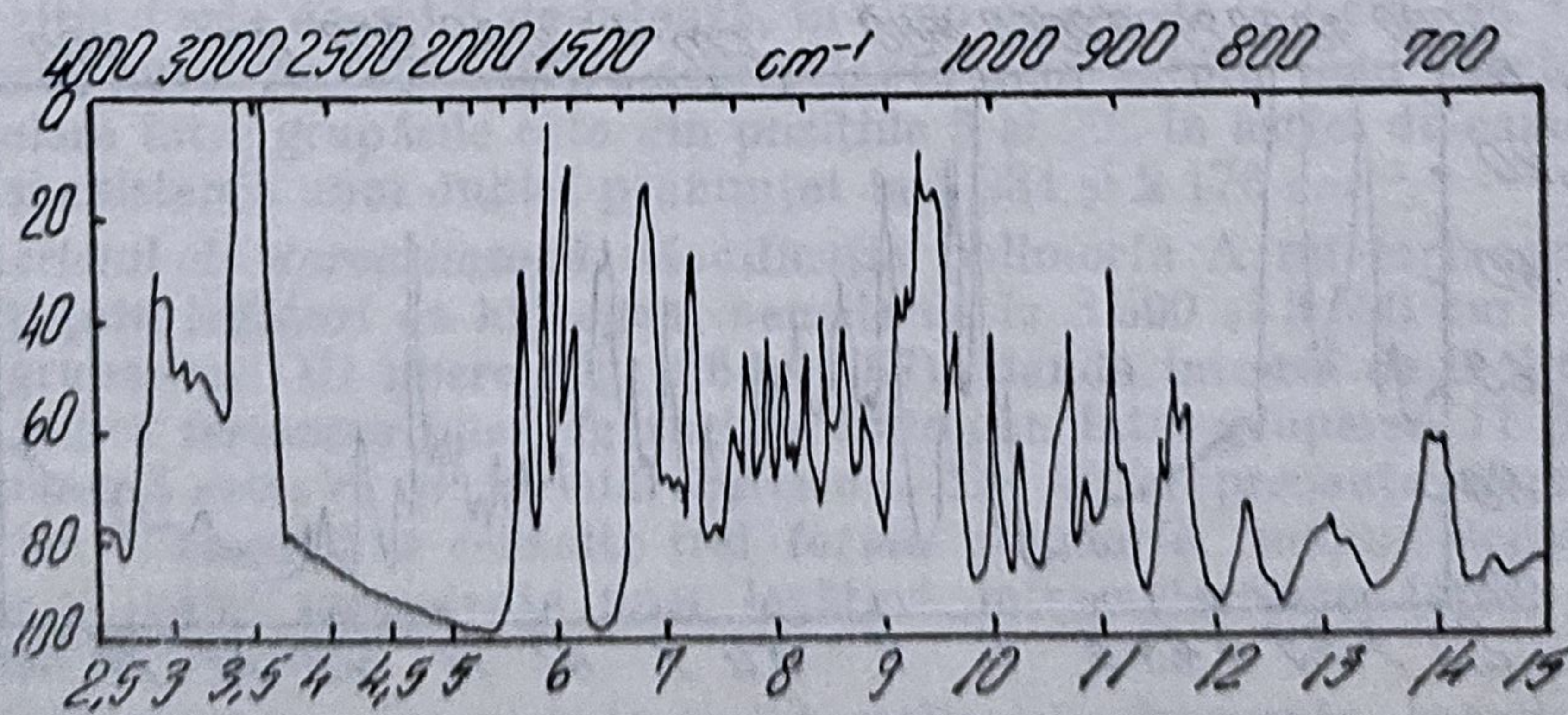


Fig. 4.73. Fluocinolonă acetonid, forma B.

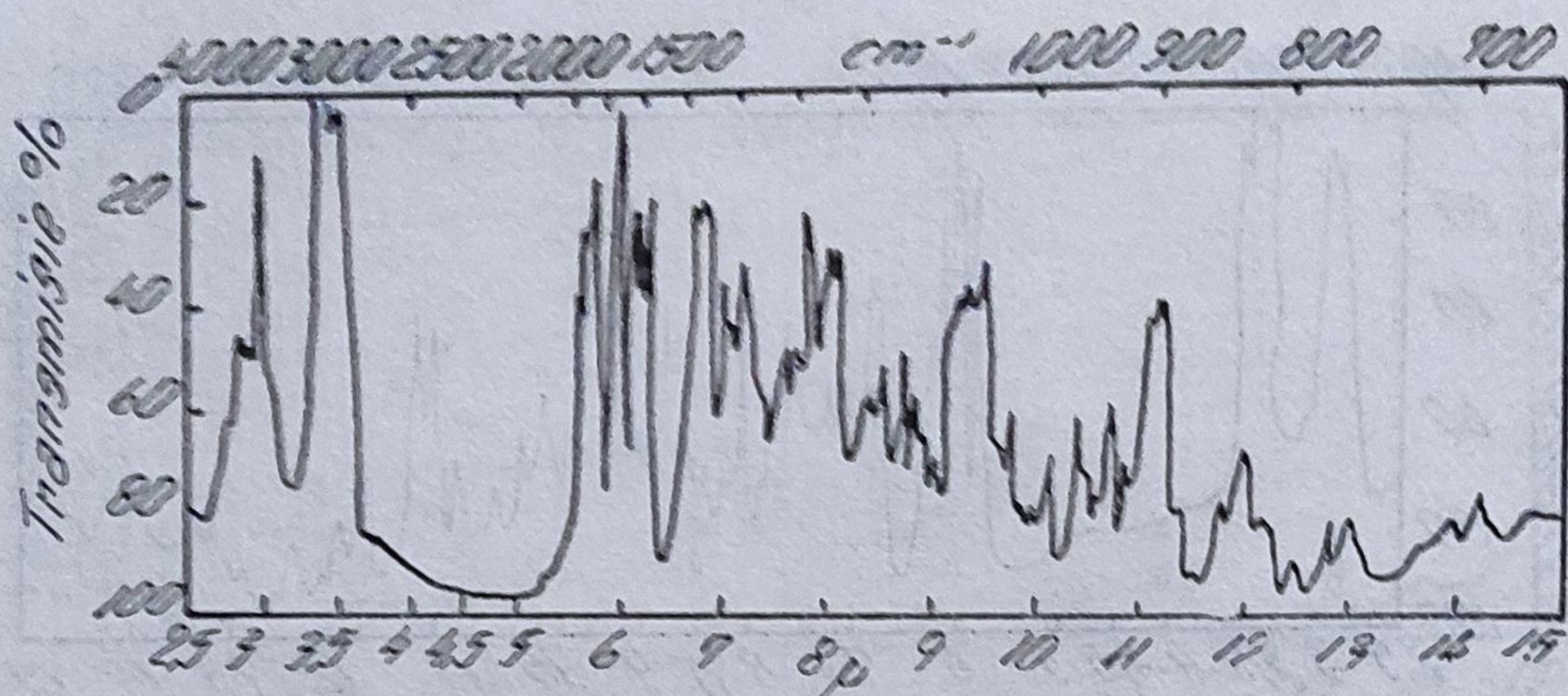


Fig. 4.68. Acetat de betametazonă, forma A.

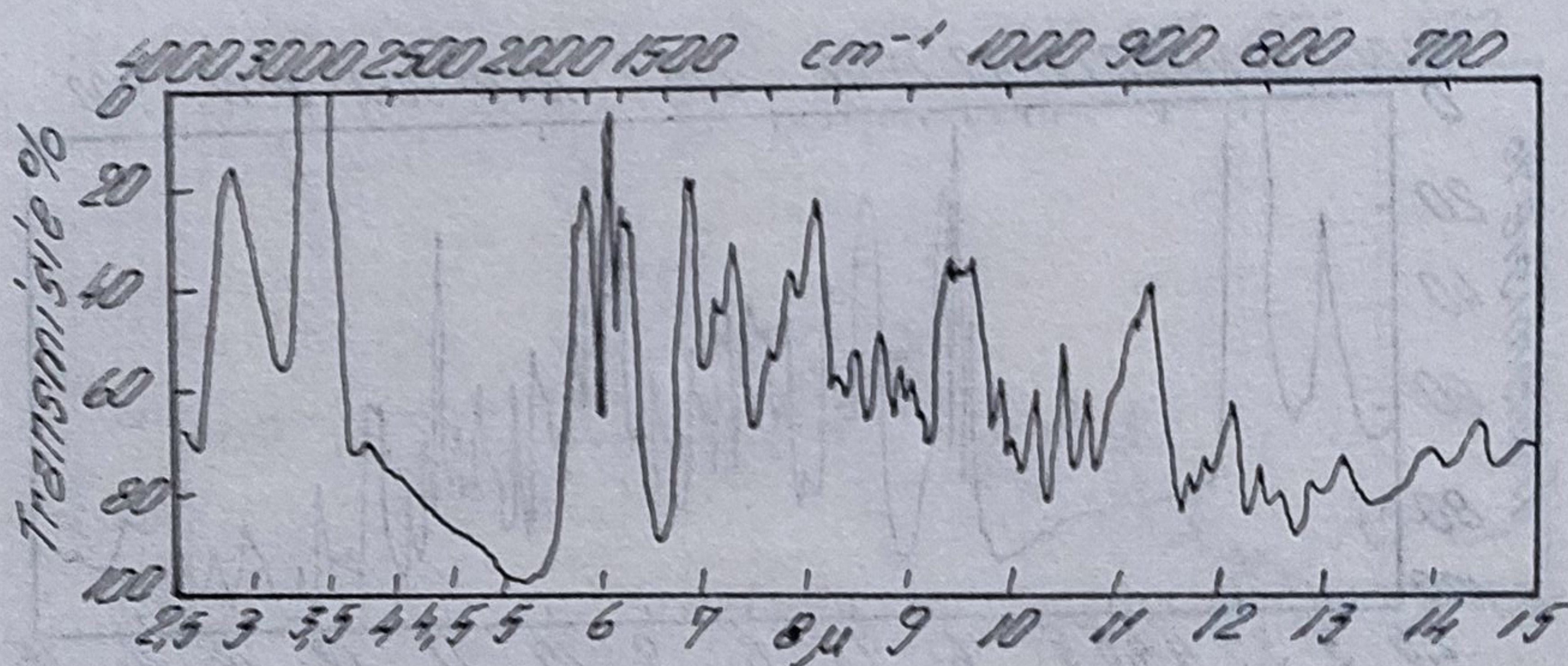


Fig. 4.69. Acetat de betametazonă, forma B.

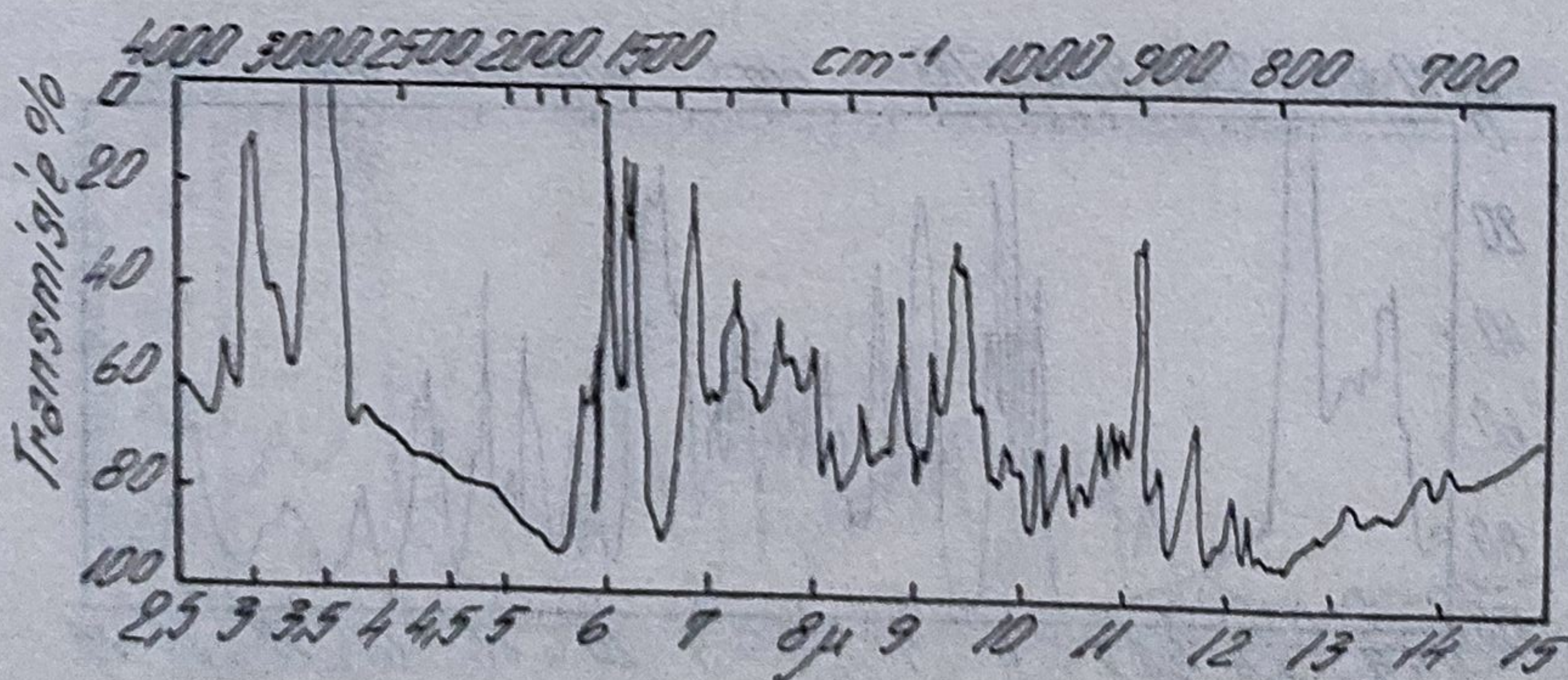


Fig. 4.70. Triamcinolonă, forma A.

Exceptând formarea unor legături de hidrogen cu atomul de oxigen se pot întâlni legături de hidrogen prin atomul de fluor la hormonii steroizi care conțin fluor. Astfel există unele dovezi privitoare la formarea unor astfel de legături de hidrogen intramoleculare între grupările 11- β -hidroxi și 9- α -fluor.

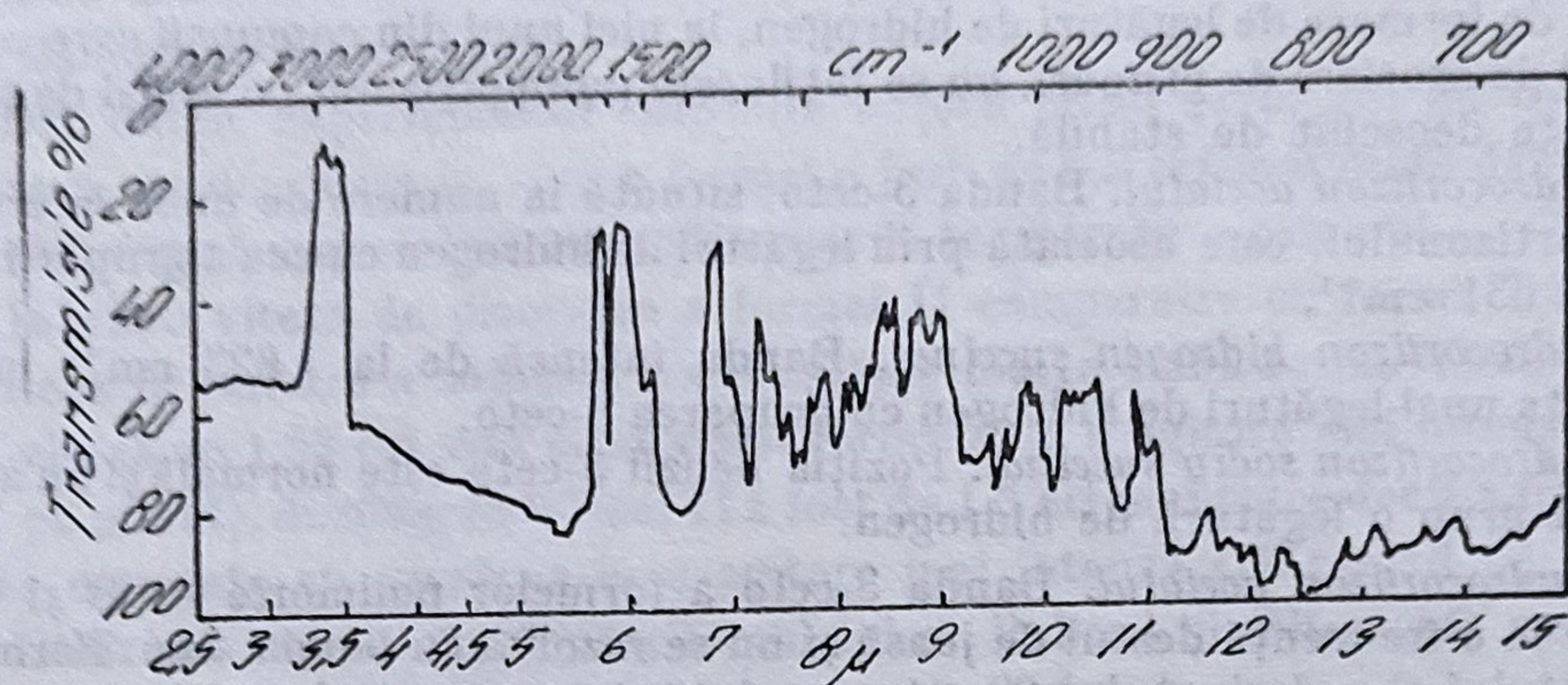


Fig. 4.77. Spironolactonă, forma C.

În cazul progesteronei și spironolactonei (formulele III și IX) care nu conțin grupări hidroxil în molecula lor, forma principală de asociere o constituie, probabil, interacțiunea dipolară dintre două grupări carbonil. Astfel de asocieri au fost demonstrate la cetone (ciclopentanona) de către Baker (12) încă din 1956, și observate la formele A ale testosteronei și norethandrolonei (136).

Cu toate asemănările spectrelor IR ale hormonilor steroizi, datorită unor grupări comune (hidroxil și carbonil) și a asocierilor de același tip, totuși spectroscopia IR poate oferi, după Mesley (210) indicații privitoare la structurile unor forme individuale, după cum urmează:

Acetatul de prednisonă. Banda datorită grupării 20-ceto de la modificarea polimorfă A (fig. 4.62) este neobișnuit de joasă, și nu se separă de cea a grupării 11-ceto de la $1\,706\text{ cm}^{-1}$. În mod analog banda $\text{C}=\text{O}$ a esterului nu apare decât la $1\,739\text{ cm}^{-1}$, ceea ce poate indica o întrerupere a efectului de cuplare normală a celor două grupări carbonilice. Banda de la $1\,626\text{ cm}^{-1}$ datorită legăturii duble din poziția 4 este deosebit de intensă, în timp ce cea de la $1\,605\text{ cm}^{-1}$ datorită 1-en este puțin semnificativă; aceste fapte s-ar datora unei asocieri intermoleculare între grupările ceto din pozițiile 3 și 20. În astfel de cazuri se observă și existența unui dublet pronunțat la $1\,284$ și $2\,176\text{ cm}^{-1}$.

Acetatul de dexametazonă. Modificarea polimorfă A nu formează dimeri asociați prin legături de hidrogen, benzile de la $3\,590$ și $3\,520\text{ cm}^{-1}$ datorându-se grupărilor OH libere (fig. 4.64—4.67). Banda intensă de la $1\,631\text{ cm}^{-1}$ poate indica formarea unei legături de hidrogen între gruparea 11 β -hidroxil și gruparea 3-ceto, ca și în hidrocoizon. De altfel prezența benzii de la $1\,107\text{ cm}^{-1}$, absentă la celelalte trei forme polimorfe, susține această posibilitate și indică inexistența unei legături intramoleculare între grupările 11- β -OH și 9- α -fluor.

Hidrocoizona. La ambele forme polimorfe frecvența benzilor 3-ceto este joasă, se găsește la $1\,642$ respectiv $1\,645\text{ cm}^{-1}$ și se observă la majoritatea

4-en-3-cetonelor care conțin o grupare hidroxil în 11β și se datorește probabil unei legături de hidrogen intermoleculare între grupările 11β -hidroxil și 3-ceto (5).

Cu excepția hidro cortizonei care formează un aduct cu cloroformul și a fludrocortizon-acetatului în care prezența atomului de fluor oferă și alte posibilități de formare de legături de hidrogen, la nici unul din compușii care conțin o astfel de asociere de grupări, nu se întâlnește polimorfismul ; o astfel de structură este deosebit de stabilă.

Hidro cortizon acetatul. Banda 3-ceto, situată la numere de unde inferioare hidro cortizonului, este asociată prin legături de hidrogen cu cea a grupării 4-en de la 1631 cm^{-1} .

Hidro cortizon hidrogen succinat. Banda intensă de la 1623 cm^{-1} indică existența unei legături de hidrogen cu gruparea 3-ceto.

Hidro cortizon sodiu succinat. Poziția benzii 3-ceto este normală și nu apare la acest grup o legătură de hidrogen.

Fludrocortizon acetatul. Banda 3-ceto a formelor polimorfe A, B și C se găsește la o frecvență destul de joasă și nu se rezolvă cu banda 4-en. Forma A a acetatului și a derivatului 20-ceto prezintă de asemenea benzi joase și prin analogie cu forma A a acetatului de prednisonă se poate presupune o asociere între grupările 3 și 20-ceto. Există și o bandă intensă la 1274 cm^{-1} care prezintă un număr la 1285 cm^{-1} . La modificarea polimorfă B, benzile grupării acetat și 20-ceto se găsesc la numere de undă superioare, iar cea a grupării 3-ceto la numere de undă inferioare (1647 cm^{-1}) și se datorește probabil existenței unei legături cu gruparea 11β -hidroxil ca și în hidro cortizon. Prezența unei benzi de intensitate medie la 1110 cm^{-1} susține această presupunere și sugerează că gruparea hidroxil din poziția 11β nu este legată de atomul de fluor din 9α , așa cum, probabil, se întâlnește la celelalte forme polimorfe ale acetatului de fludrocortizon.

Testosterona. Forma A prezintă o bandă de absorbție care este determinată de grupul 3'-ceto- și care are două maxime, respectiv la 1664 și 1657 cm^{-1} . Se consideră o asociație dipolară prin intermediul grupărilor carbonil. Cele două benzi care apar la 3930 și 3370 cm^{-1} , s-ar datora formării unui dimer cu o singură punte între grupările hidroxil din moleculele adiacente.

Metilestosterona. Benzile care apar la 3350 și 3421 cm^{-1} se atribuie dimerului cu o singură punte și pot fi atribuite grupărilor OH libere, respectiv legate.

Fluoximelesterona. Prezența benzii intense la 1626 cm^{-1} și a unei benzi la 1112 cm^{-1} , sînt asemănătoare cu legătura dintre grupările hidroxil 11β și 3-ceto ca și în cazul hidro cortizonului.

Noretandrolona. În cazul formei A singura absorbție a grupării OH apare la 3550 cm^{-1} , ceea ce indică absența legăturii de hidrogen, grupul 3-ceto producînd o maximă dublă la 1658 și 1647 cm^{-1} , comparabilă cu cele două benzi observate la Baker (12), în spectrul R.M.N. și ciclopentanonei lichide. El a atribuit aceste benzi interacțiunii dipolare a grupărilor ceto în moleculele adiacente. În forma aceasta, banda situată la 1152 cm^{-1} care este asociată cu grupările hidroxil 17β legate, este înlocuită de o bandă intensă la 1096 cm^{-1} , atribuită grupării OH, liberă.

În forma B absorbția grupării OH, se situează la 3380 cm^{-1} , fapt care concordă cu asociația polimerică, iar banda situată la 1152 cm^{-1} produce doar o absorbție slabă la 1095 cm^{-1} .

În ceea ce privește viteza de dizolvare a solvaților și deci absorbția lor în organism, ea este diferită. Hamlin și col. (115) au urmărit viteza de dizolvare in vitro a formelor polimorfe I și II ale metil-prednisolonei sub formă de tablete cu suprafață constantă, prin patru metode diferite, comparînd-o cu viteza de dizolvare in vivo, prin implantarea tabletelor la șobolani, după metoda Ballard și Nelson (13).

Din datele experimentale obținute autorii citați (115, 13) au constatat că viteza de dizolvare in vivo a formei a fost de 1,2 ori mai mare decît cea a formei I, formă mai stabilă termodinamic la temperatura camerei.

In vitro viteza de dizolvare a formei II comparativ cu forma I depinde de viteza de agitare a soluției. La o agitare foarte slabă forma II se dizolvă cu o viteză de 1,53 ori mai mare decît forma I, la o agitare mai intensă (6 rotații pe minut), dizolvarea formei II a fost de 1,3 ori mai mare decît a formei I; aceste diferențe au dispărut la o agitare mai intensă (12 rotații pe minut).

Utilizînd metoda implantării tabletelor, Ballard și Biles (14) au arătat că absorbția solvaților în organism este diferită.

Așa de exemplu în cazul terțiar-butil-acetatului de prednisolonă, solvatul care conține o moleculă de etanol este de 4—5 ori mai ușor absorbit comparativ cu forma polimorfă anhidră sau cu hemisolvatul care conține 1/2 moleculă de acetonă.

În mod analog în cazul terț-butil-acetatului de hidroclortizon, absorbția solvaților este superioară formei anhidre. Diferențe sensibile se observă chiar la formele polimorfe ale aceleiași solvat; așa se exemplu solvatul etanolic există sub două forme cristaline, dintre care una se resoarbe de 4 ori mai repede decît celelalte prin implantare.

Influența formelor polimorfe asupra vitezei de absorbție a terț-butil-acetații de hidroclortizonă și de prednisolonă, după implantare la șoareci, după Ballard și Biles (14) se poate urmări în tabelul 4.28.

Tabelul 4.28

Absorbția polimorfilor prednisolonei și hidroclortizonei TBA

Formă cristalină	Viteză de absorbție pe unitatea de suprafață, mg/cm ² /oră	Formă cristalină	Viteză de absorbție pe unitatea de suprafață, mg/cm ² /oră
<i>Prednisolonă TBA</i> Forma I (anhidră)	$1,84 \times 10^{-3}$	<i>Hidroclortizonă TBA</i> Forma I (solvatul mono-etanolic)	$1,83 \times 10^{-3}$
Forma II (solvatul monoetanolic)	$8,70 \times 10^{-3}$	Forma II (solvatul mono-etanolic)	$7,32 \times 10^{-3}$
Forma III (solvatul hemiacetonie)	$2,20 \times 10^{-3}$	Forma III (solvatul hemi-cloroformic)	$7,40 \times 10^{-3}$
		Forma IV (forma anhidră)	$4,74 \times 10^{-3}$

J. Haleblan și W. Mc Crone (112) (113), studiind proprietățile fizice și activitatea biologică a fluoprednisolonei descriu o formă amorfă și șase forme cristaline, dintre care trei solvați (doi clartrați cu câte o moleculă de apă și un dizolvat de terțiar-butilamină) și trei trimorfi anhidri, care prezintă viteza

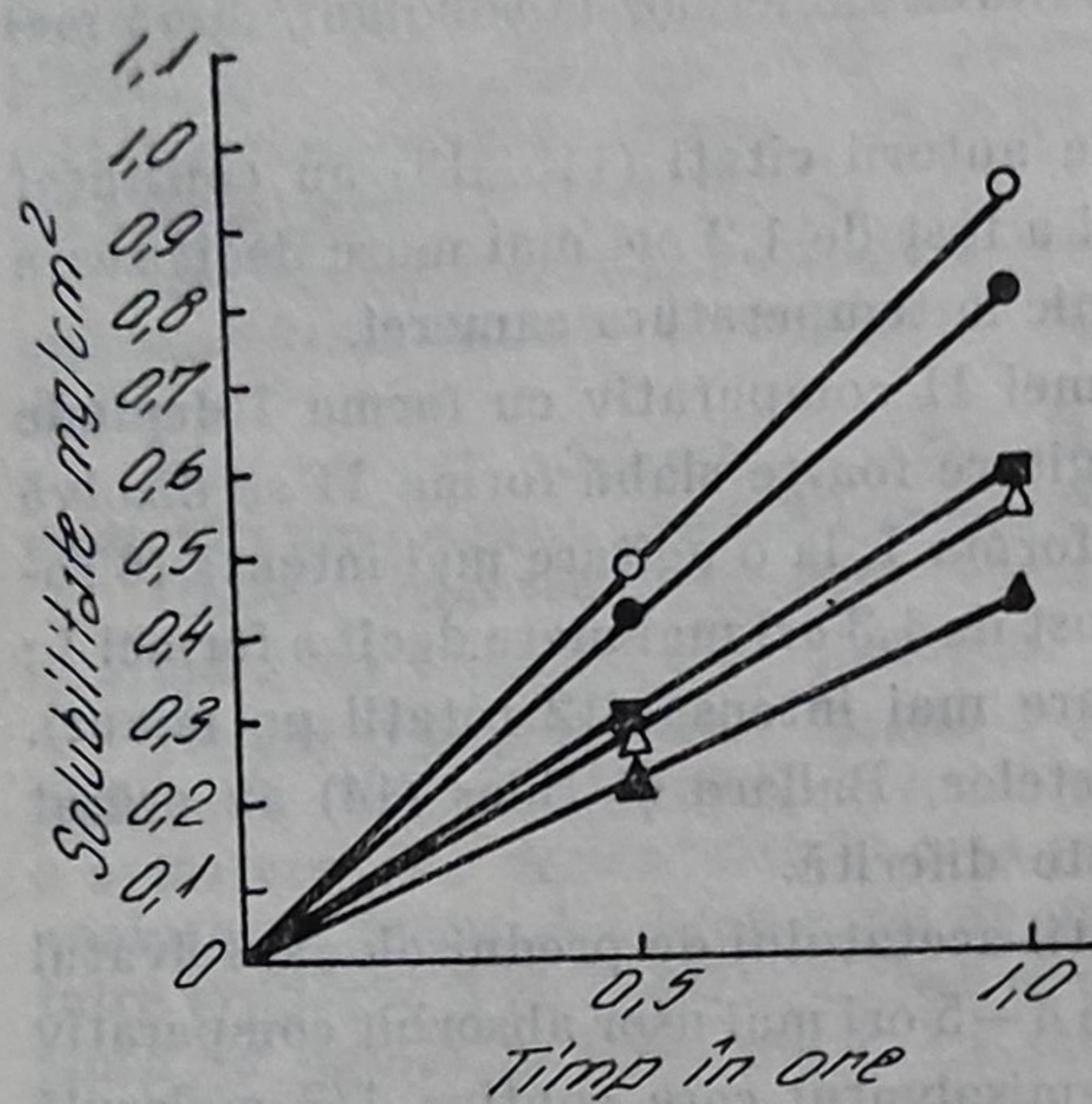


Fig. 4.78. Solubilitatea în apă a fluoprednisolonei la 25° și 60 p.m.i. ○ = forma I; ■ = forma II; ● = forma III; Δ = α-monohidrat.

de dizolvare și resorbție diferite. Așa, de exemplu, din determinarea vitezei de solubilitate in vitro, efectuată de autori, folosind un aparat Wruble, la 23° cu 6 rotații pe minut, au constatat că între forma anhidră I, cu cea mai mare solubilitate și forma α-monohidratată cu cea mai redusă, raportul vitezei de dizolvare a acestor forme a fost de 2,24. Forma anhidră III are o solubilitate superioară formei anhidre II (fig. 4.78) și tabelul 4.29.

Tabelul 4.29

Viteza de dizolvare in vivo a formelor polimorfe ale fluprednisolonei

Formă cristalină	Viteză de dizolvare, in vivo, mg/cm ² /oră	Raport față de monohidrat
I	0,237	1,61
III	0,209	1,42
II	0,186	1,26
β-monohidrat	0,162	1,10
α-monohidrat	0,147	1,00

Viteza de dizolvare in vivo și in vitro a fluprednisolonei a fost considerată cu răspunsul ei farmacologic — atrofia cortexului suprarenal — la șobolani. Din datele obținute și redată în tabelul 4.30 se constată că între formele extreme, forma polimorfă I, cu cea mai mare solubilitate și activitate biologică și forma de α-monohidrat, forma etalon, cea mai stabilă și mai puțin activă, solubilitatea poate varia de 1,6 ori, iar activitatea de 1,46 ori.

Viteza de dizolvare *in vitro* și *in vivo* a formelor polimorfe ale fluprednisolonei și atrofia cortexului suprarenal

Forma cristalină	Viteză dizolvare <i>in vitro</i> la 23°C cu 6 r.p.m. mg/cm ² /oră	Raport*	Viteză dizolvare <i>in vivo</i> , mg/cm ² /oră	Raport*	Atrofia cortexului suprarenal		
					g glandă/g atrofiată	greutate/oră șobolan	Raport × 10 ⁻⁷
Forma I	0,917	2,24	0,237	1,61	8,05		1,46
Forma III	0,304	1,96	0,209	1,42	7,09		1,28
Forma II	0,571	1,39	0,186	1,26	6,57		1,19
β-monohidrat	0,527	1,29	0,162	1,10	6,11		1,11
α-monohidratat	0,410	1,00	0,147	1,00	5,52		1,00

* Comparativ cu α-monohidratul.

4.2.9. Alcaloizi

4.2.9.1. Cofeina

1, 3, 7-Trimetilxantina sau metilteobromina, cofeina formează o pulbere cristalină incoloră, fără miros, gust amar, ușor solubilă în CHCl₃, CS₂, solubilă în alcool, metanol, greu solubile în apă; p.t. 233 — 236°; E (1 cm, 1%) în H₂SO₄ 0,1 N : 272(540); NaOH 0,1 N : 272 (540); alcool 273 (520). Oficinală în multe farmacopei sub formă anhidră sau ca monohidrat, inclusiv în FR IX, cofeina prezintă, după Sabon și colab. (251) două forme polimorfe, puse în evidență prin analiză termogravimetrică diferențială, ATG și difracția razelor X. Forma I cu p.t. 235°C și entalpia de topire de 4,66 kcal/mol și forma II care la 162°C se transformă în forma I, absorbind 0,852 kcal/mol. Ambele varietăți sînt stabile și enantiotrope, transformîndu-se reversibil prin încălzire $F_{II} \xrightleftharpoons{162^\circ C} F_I$. Cinetica trecerii formei I în forma II are loc la temperatura ordinară, destul de lent, ceea ce a permis autorilor determinarea solubilității lor în apă, comparativ cu cofeina hidratată oficinală. Viteza de solubilitate scade în ordinea : forma I > forma II > forma hidratată; după 15 min. cele două forme polimorfe și hidratul prezintă aceeași solubilitate, S = 15,62 g/l.

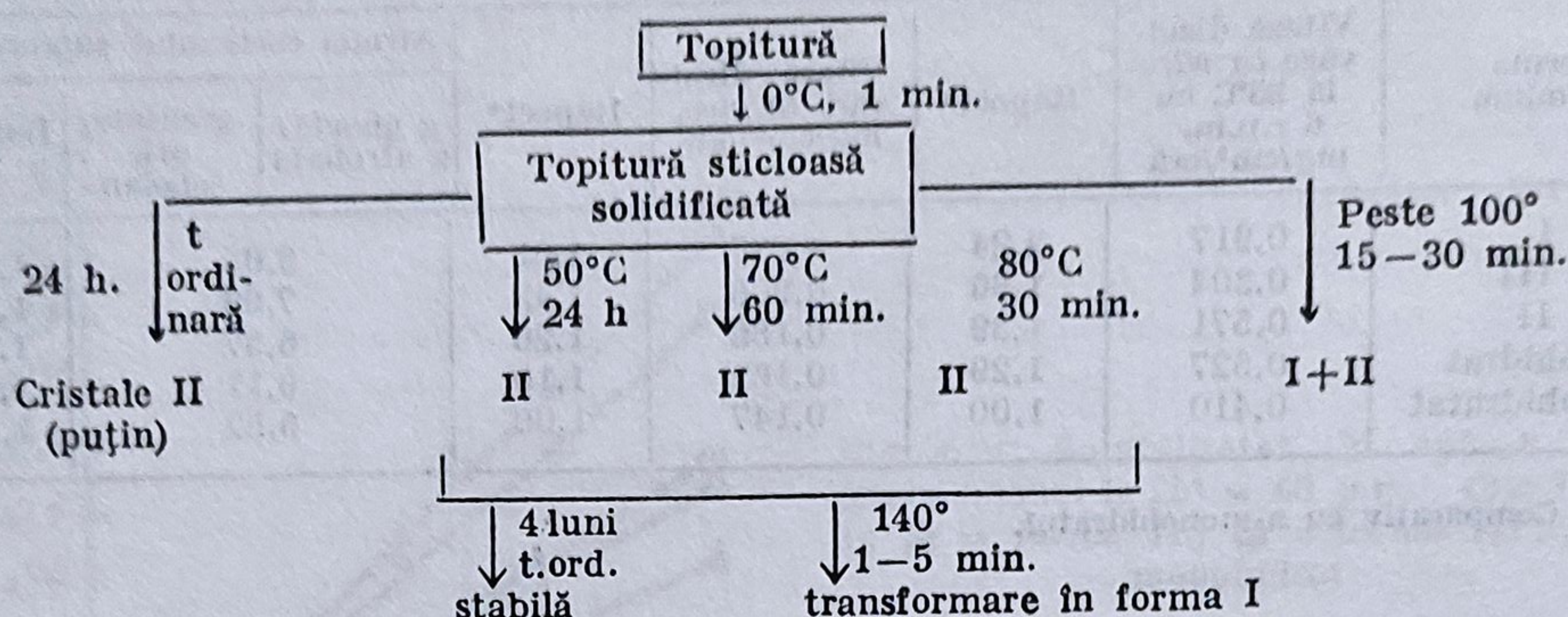
4.2.9.2. Etofilina

Hidroxi-etil-teofilina sau Etofilina, cordalin, oxitheonil este o pulbere incoloră, gust amar, solubilă în apă 1 + 20, alcool 1 + 900, acetonă 1 + 950, cloroform 1 + 200, insolubilă în eter, cu p.t. 161—164°. Prezintă trei forme polimorfe. Forma I, foite incolore, cu p.t. 160—162,5°; forma II, ace, cu p.t. 117—118° și forma III, sfere cu p.t. 131,5—132,5°.

4.2.9.3. Heroina

Derivatul 3,6-diacetilat al morfinei sau heroina, este o pulbere cristalină, incoloră, fără miros, gust amar, p.t. 243—4°, $\alpha_D^{20} = -153$; ușor solubilă în apă 1 : 2, alcool 1 : 11, insolubilă în eter, cloroform, cu acțiune analgezică

sedativă (106). Formează la fel ca și morfina, două modificări polimorfe. Forma I cu p.t. 172—173° și forma II cu p.t. 168° și stabilitate ridicată, care poate fi obținută conform schemei (29).



Spectrele IR a celor două modificări prezintă diferențe însemnate în regiunea spectrală 800—1 000 și 3 000 cm^{-1} .

4.2.9.4. Clorhidratul de homatropină

Clorhidratul de homatropină este un înlocuitor sintetic al atropinei folosit ca midriatic și cicloplegic. Se prezintă ca o pulbere cristalină albă, solubilă în 6 părți apă; p.t. bromhidrat 212—215°; picrat 183—185°; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (0,1 N, HCl) la 263 nm (≤ 7); 0,1 N, NaOH la 251, 253, 257 nm (≤ 7) (106).

Kuhnert-Brandstätter și colab. (166) au preparat și au efectuat un studiu microscopic, termogravimetric și spectral asupra a două preparate comerciale de clorhidrat de homatropină: Apoka 1974 și Herba 1967, reușind să pună în evidență două forme polimorfe, forma I sau A cu p.t. 220—226°C și forma II sau B cu p.t. 190—196°C.

Forma polimorfă I sau A, la încălzire la 190° formează prin sublimare foițe hexagonale, rectangulare, rareori observându-se formarea de prisme și granule. Topirea începe la 220°C și se termină la 224—226°C. Forma polimorfă II sau B, constă din cristale prismatice cu slabe culori de polarizare, cu predominarea cenușiului. La încălzire între 180—190°C se observă o paramorfoză. În lumină polarizată culoarea se modifică, datorită transformării în forma I tot cenușie. Simultan cu transformarea începe și sublimarea foițelor hexagonale. Forma I a cristalizat din topitură chiar și când s-a înșămîntat forma II, aceasta neputînd fi obținută din topitură. Din soluție s-au putut obține ambele forme și s-au stabilit diferențele morfologice dintre acestea. Forma I formează foițe fine rectangulare, în timp ce forma II formează prisme ascuțite. Deoarece solubilitatea formei II este mai mare, forma II este forma stabilă la temperatura camerei, în timp ce forma I este metastabilă (enantiotropie).

Este posibil ca produsul comercial A să se obțină și prin tratarea termică a formei II, fiind posibilă formarea primară a unui solvat, mai exact hidrat care apoi să se deshidrateze; nu s-a reușit prepararea unui solvat, deoarece

la recristalizare din diverși solvenți se obține forma I. Analiza DSC arată o comportare diferită a formei I și II. Forma I prezintă un pic care reprezintă punctul său de topire la 226°C, iar forma II prezintă două picuri, unul mai mic și lat cu inflexiune la 179°C, care corespunde formei II la forma I și unul mare

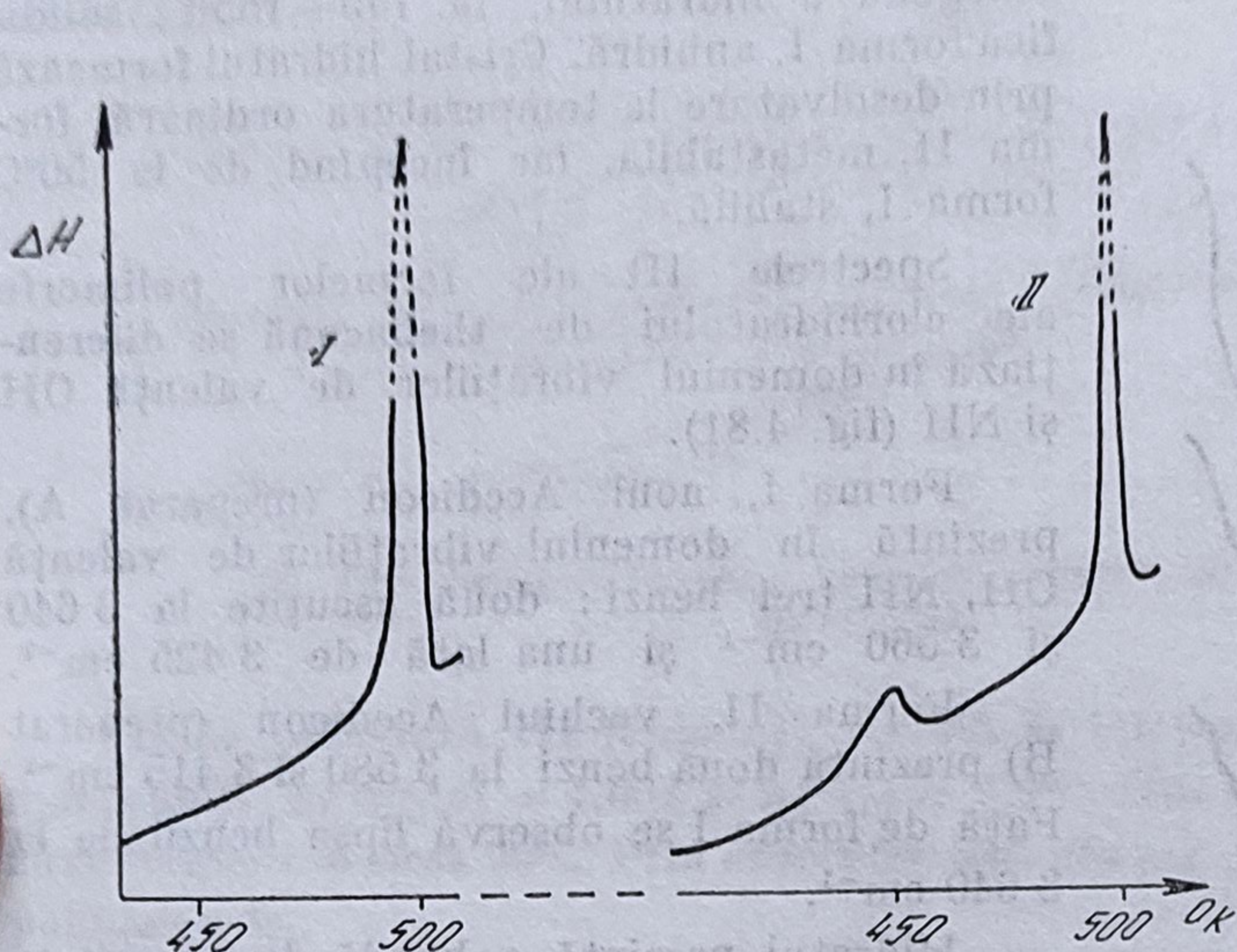


Fig. 4.79. Curbele DSC ale formelor I (preparatul A), și II (preparatul B) ale clorhidratului de homatropină.



Fig. 4.80. Spectrul IR al formelor I și II ale clorhidratului de homatropină.

ascuțit care corespunde topirii formei I (fig. 4.79). Aceste două forme polimorfe pot fi diferențiate și pe baza spectrelor IR. Forma II prezintă o bandă intensă la 1402 cm^{-1} care lipsește la forma I, în timp ce forma I prezintă o bandă intensă la 1310 cm^{-1} , care lipsește la forma II. Diferențele în domeniul OH sînt reduse. Deplasările benzilor OH sînt de 20 cm^{-1} , cînd benzile formei II sînt situate mai jos decît ale formei I. Deosebiri apar și între 3500—2500 cm^{-1} (fig. 4.80).

Temperatura de topire a amestecurilor eutectice cu salophen și cu di-ciandiamida au valorile 159° și 154°, respectiv 129° și 123° pentru modificația I respectiv II, determinate cu ajutorul microscopului și valorilor 168° și 164°, respectiv 134° și 130°, determinate cu ajutorul Herzbank (166).

4.2.9.9. Clorhidratul de tebaconă

Thebaconum, Acedicon sau clorhidratul de acetil-dihidro-codeinonă este o pulbere cristalină albă, cu p.t. 132—135°C cu descompunere, solubilă în apă 1:4, ușor solubilă în alcool, insolubilă în eter, cu acțiune narcotică și analgetică. $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ în 0,1 N H_2SO_4 la 291 nm (43).

Kuhnert-Brandstätter M. și Heindl (167) au reușit, prin studiul microscopic, termogravimetric și spectral al două preparate comerciale de Acedicon (firma Boehringer), să pună în evidență două forme polimorfe: I în preparatul nou (preparat A) și II în preparatul vechi (preparat B) și să izoleze prin cristalizare din solvenți apoși un hidrat 1 : 1, cu p.t. 135°C. Din topitura omogenă a hidratului, la 145—155°C, solidifică forma I, anhidră. Cristal hidratul formează prin desolvatare la temperatura ordinară, forma II, metastabilă, iar începînd de la 50°C forma I, stabilă.

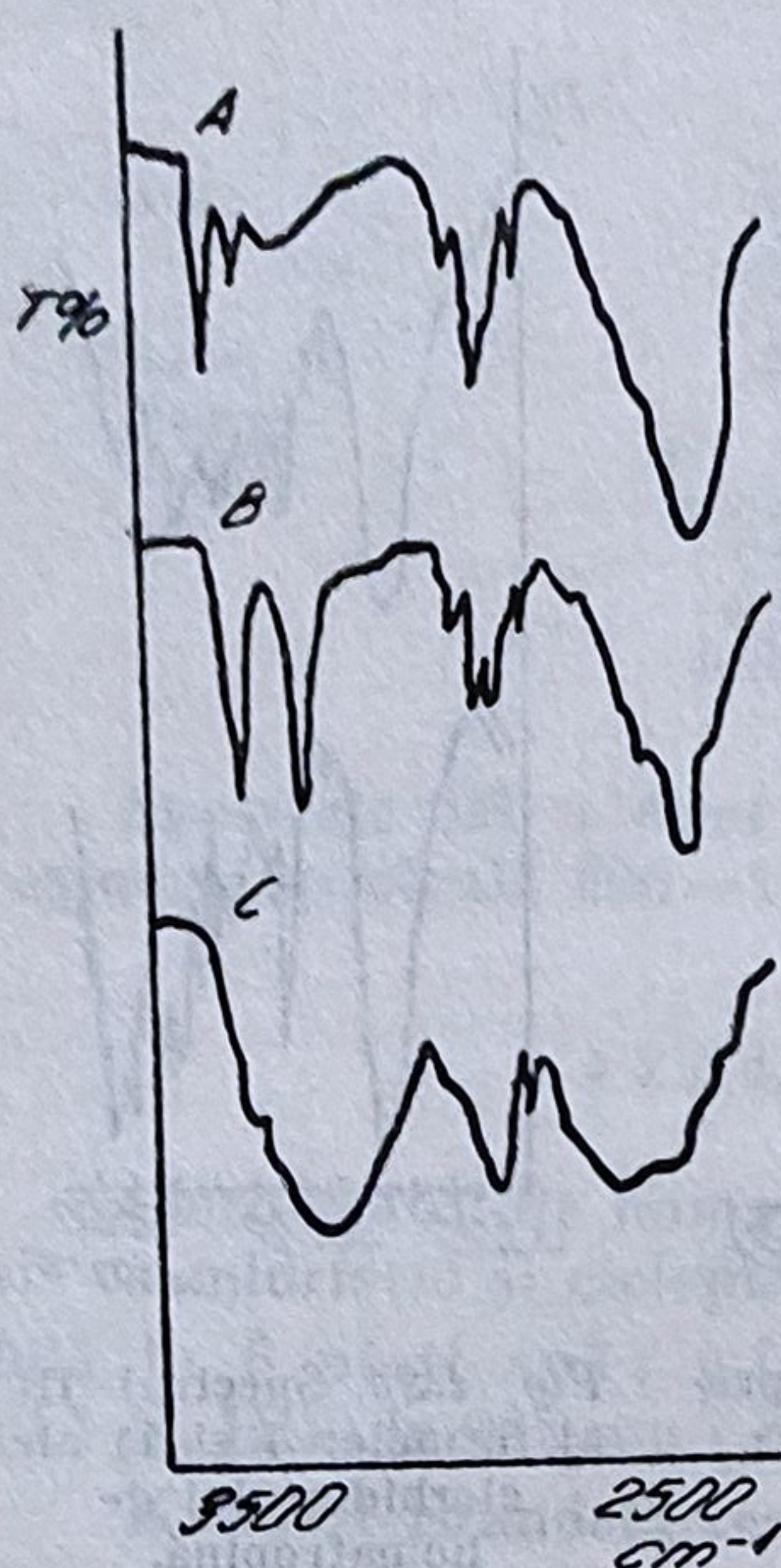


Fig. 4.81. Spectrul IR a formelor polimorfe I, II ale clorhidratului de tebaconă; A = F_I (preparat A); B = F_{II} (preparat B); C = hidrat.

Spectrele IR ale formelor polimorfe ale clorhidratului de thebaconă se diferențiază în domeniul vibrațiilor de valență OH și NH (fig. 4.81).

Forma I, noul Acedicon (preparat A), prezintă în domeniul vibrațiilor de valență OH, NH trei benzi: două ascuțite la 3 640 și 3 560 cm⁻¹ și una lată de 3 425 cm⁻¹.

Forma II, vechiul Acedicon (preparat B) prezintă două benzi la 3 580 și 3 415 cm⁻¹. Față de forma I se observă lipsa benzii de la 3 640 cm⁻¹.

Hidratul prezintă o bandă de intensitate slabă la 3 560 cm⁻¹ și una lată și intensă la 3 370 cm⁻¹, banda ce ia naștere prin formarea de sare (este prezent clorhidratul) prezintă în cazul hidratului între 2 700—2 400 cm⁻¹ o deplasare spre frecvențe mai mari.

4.2.10. Vitamine

4.2.10.1. Clorhidratul de tiamină

Clorhidratul de tiamină (vitamina B₁) se prezintă ca o pulbere cristalină albă, cu miros caracteristic de drojdie de bere, cu p.t. 246—248°C, solubilă în apă (1 : 1), în alcool (1 : 100), insolubilă în eter, cloroform. Este stabilă la temperatura camerei și se descompune prin încălzire. În etanol E (1%, 1 cm) la 233 nm, 380 ; la 267 nm, 240.

Watanabe A. și Nakamachi H. (283) pe baza spectrelor de difracție a razelor X, spectrelor IR și a analizei termogravimetrice au arătat că clorhidratul de tiamină există în cinci forme cristaline (polimorfe și pseudopolimorfe). Forma cea mai stabilă este forma polimorfă I (monohidrat) prezentă în produsul comercial sub forma unor cristale plate, lamelare, monoclinice cu $n_1(n\alpha) = 1,605$ și $n_2(n\gamma) = 1,689$ (76). Compararea spectrelor de difracție a razelor X arată că forma polimorfă I este identică cu forma α descrisă anterior.

Forma polimorfă II, metastabilă, este anhidră și identică cu forma β . S-a obținut la fel ca forma IV (metanolat) prin recristalizarea formei I. La încălzire la 197°C se transformă în forma polimorfă III stabilă la temperatura înaltă. Formează plăcuțe neregulate, monoclinice, cu $n_1 = 1,617$ și $n_2 = 1,638$ (76).

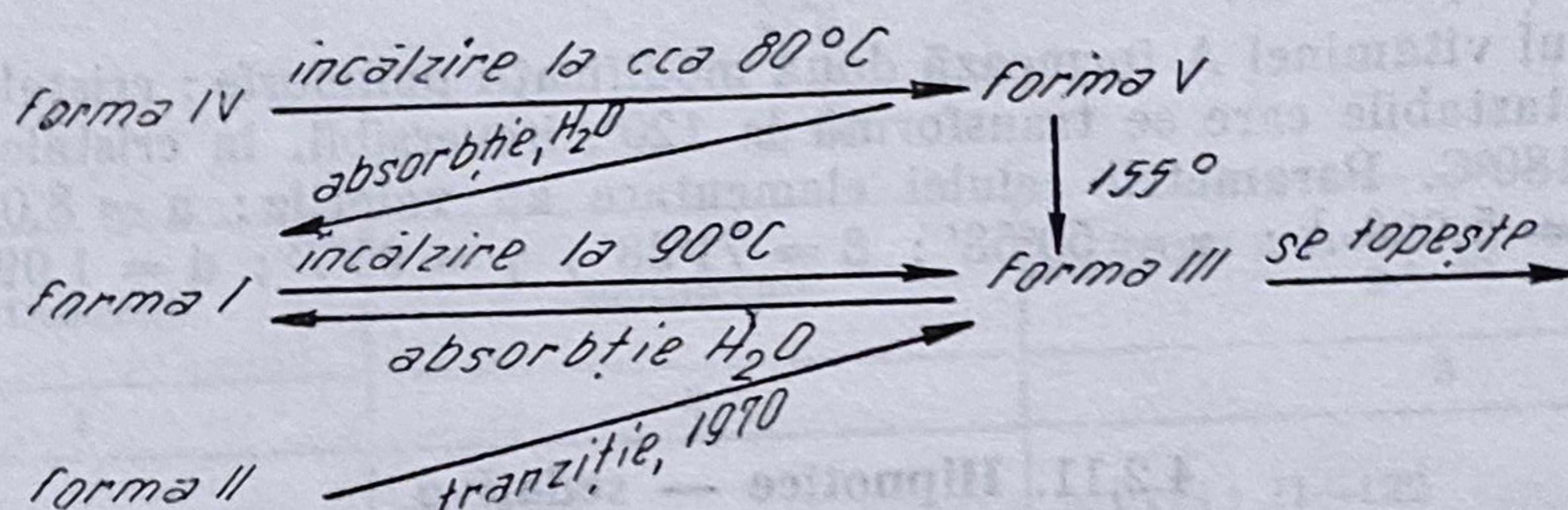


Fig. 4.82. Intertransformările formelor polimorfe ale clorhidratului de tiamină.

Forma polimorfă III (anhidră), stabilă la temperaturi ridicate, cristale monoclinice cu $n_1(n\alpha) = 1,607$ și $n_2(n\gamma) = 1,695$ (76), s-a obținut prin încălzirea formei I la circa 90°C . Prin absorbția apei din aer se transformă în forma polimorfă I.

Forma polimorfă IV, instabilă la aer, se obține prin recristalizarea din metanol sub formă de cristale tabulare, triclinice, cu $n_1(n\alpha') = 1,590$ și $n_2(n\gamma') = 1,675$ (76). În aer se transformă încet în forma polimorfă V cu eliberarea metanolului, dar mai rapid la 80°C . Prin absorbția apei din aer, forma V se transformă în forma polimorfă I (fig. 4.82).

Identificarea celor cinci forme cristaline s-a făcut de către Watanabe și colab. (284) cu ajutorul unui microscop cu lumină polarizată și prin măsurarea indicilor de refracție, folosind medii de dispersie adecvate: n -decan (1,420), ulei de vaselină (1,470), ulei de brad (1,522), α -bromnaftalină (1,688), iodură de metil (1,703) sau amestecurilor lor, când s-a observat că formele polimorfe I, II și IV sînt stabile la temperatura camerei. Forma III are aproape același aspect microscopic ca și forma I din care se obține, deși rezultatele măsurării indicilor de refracție relevă diferențe ușoare între ele. La forma V, care este o aglomerare de cristale fine, a fost greu de determinat unele date optic-cristalografice.

4.2.10.2. Riboflavina

Riboflavina, 6,7-dimetil-9 (D-11-ribitol) izoaloxazina sau lactoflavina, vitamina B_2 , pulbere cristalină, galben-portocalie, insolubilă în apă (1 : 8 000), alcool, eter, cloroform, prezintă trei modificări cristaline: I cu p.t. $291-293^{\circ}$, II. p.t. 278° și III p.t. 283°C . Solubilitatea lor în apă la 25°C este de 60, respectiv 80 și 1 200 mg/l (152).

4.2.10.3. Vitamina A

(Retinol) 3,7-dimetil-9-(2,6-trimetil-1-ciclohexan-1-il)-2,4,6,8-nonatetraen-1-ol formează cristale prismatice, galbene din oxid de propilen sau eter de petrol, cu p.t. 62—64°. Este insolubilă în apă, solubilă în alcool absolut, metanol, cloroform, eter, glicerol și are o acțiune antixeroftalmică, de protecție a epiteliilor.

Acidul vitaminei A formează două modifiții polimorfe: cristale monocline, metastabile care se transformă la 120°, ireversibil, în cristale tricline cu p.t. 180°C. Parametrii celulei elementare au valorile: $a = 8,04$; $b = 28,49$; $c = 5,996 \text{ \AA}$; $\alpha = 50^\circ 58'$; $\beta = 71^\circ 38'$; $\gamma = 95^\circ 7'$; $d = 1,09 \text{ g/cm}^{-3}$ (268).

4.2.11. Hipnotice — sedative

4.2.11.1. Derivații barbiturici

Nucleul de bază al derivaților barbiturici îl constituie acidul barbituric în care cei doi atomi de hidrogen de la atomul de carbon din poziția 5 a nucleului sînt înlocuiți cu radicali alchilici sau acrilici; ei prezintă tautomeria ceto-enolică (I, II).

Introduși în terapeutică încă din 1903 (barbitalul — veronalul) aceste substanțe au o acțiune hipnotică, sedativă și anticonvulsivantă. Tiobarbituricele în care atomul de oxigen de la atomul de carbon 2 este înlocuit cu un atom de sulf, au o acțiune anestezică.

Polimorfismul este frecvent întâlnit în clasa acizilor barbiturici și derivaților lor și a făcut obiectul a numeroase cercetări în ultimii 20 de ani. A fost studiat detaliat de către Huang (129), Jerslev (116), (120), (135), Manning și colab. (197), Cleverley (69), Cleverley și Williams (70), Paulig și colab. (232), Goenechea (101), Mesley (205), Mesley și Clementis (206), Kuhnert-Brandstätter și colab. (160), (170) folosind metode diferite ca difracția razelor X, spectroscopia IR, microscopia termică.

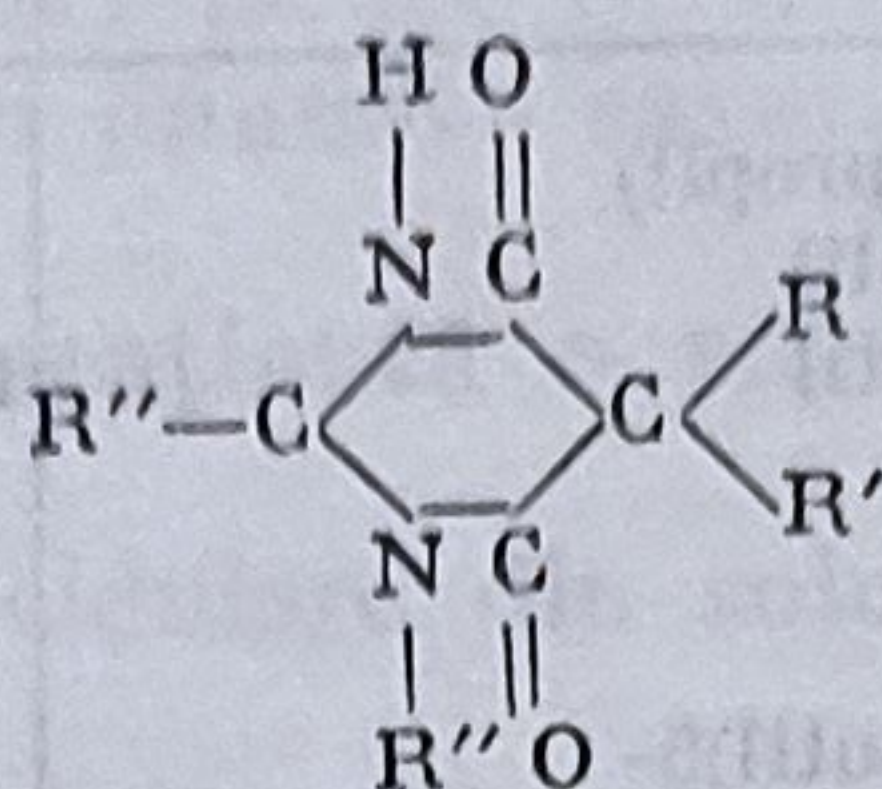
Structura cristalină a unor derivați barbiturici medicamentoși a fost determinată de către Craven și colab. (76, 97, 96).

Incidența polimorfismului în clasa derivaților barbiturici poate fi urmărită în tabelul 4.31.

Metodele de preparare ale modifițiilor polimorfe ale barbituricelor, descrise detaliat de diferiți autori ca Huang (129), Cleverley și colab. (70), Mesley, Clements și colab. (206), Kuhnert-Brandstätter și colab. (170) etc., includ cristalizarea din soluții, topituri la diferite temperaturi, sublimare pe suprafețe la temperaturi diferite sau sublimare în vid (135). După Köfler (150), (149), modifițiile metastabile și după un timp relativ scurt de sublimare, în timp ce modifițiile polimorfe mai stabile cristalizează la distanțe mai mici ale suprafeței de sublimare.

Studiind polimorfismul a 16 derivați 5,5-disubstituiți ai acidului barbituric și corelînd datele spectrale IR cu structura și acțiunea lor asupra s.n.c.,

Polimorfismul derivaților barbiturici medicamentoși



Denumire	Substituenți	Forme polimorfe în stare solidă p.t. °C
1	2	3
Alobarbital (Dial)	5,5-dialil	2 I 174 ; II ~122
Alpenal	5-alil-5-fenil	6 I 159 ; II 133 ; III 130 ; IV 129 ; V 128 ; VI 126
Amobarbital (amital)	5-etil-5-isoamil	2 I 156 ; II 151 I 154-156* ; II 160-162*
Aprobarbital (Numal)	5-alil-5-isopropil	4 I 142 ; II 139 ; III 133 ; IV 130
Barbital (Veronal)	5,5-dietyl	6 I 190 ; II 183 ; III 181 ; (183, IV 179 ; V 176* ; VI 159* (181)*)
Bromaprobarbital (Noctal)	5-isopropil-5-bromalil	5 I 183, 5 ; II 180 ; III 179 ; IV ~127 ; V ~123
Butobarbital (Saneril)	5-etil-5-butyl	3 I 127 ; II, III I 148 ; II 117
Butalital (Baytinal)	5-alil-5-(-metilpropil)	
Cyclobarbital (Fanodorm)	2-tio	
Cyclopal	5-etil-5-ciclohexonil	2 I 173 ; II 161
Delvinal	5-alil-5-(2-ciclo- pantenil)	4 I 140 ; II 126 ; III 124 ; IV 115
	5-etil-5-(1-metil-1- butenil)	3 I 165 ; II 129 ; III 106
Di-n-propil barbituric acid		6 I 148 ; II 146 ; III 126 ; IV 120 ; V 105 ; VI 105 ; VII 85
Dormin	5-etil-5-alil	6 I 160 ; II 147 ; III 137 ; IV 129 ; V 117 ; VI 108
Dormovit	5-isopropil-5-furfuril	2 I 172 ; II 146
Eldoral	5-etil-5-piperidin	3 I 217 ; II 210 ; III 204
Heptabarbital (Medomin)	5-etil-5-(1-ciclohep- tenil)	8 I 174 ; II 150 ; III 145 ; IV 143 ; V 141 ; VI 137 2 VII 127 ; VIII 100
Hexobarbital	5-metil-5-(1-ciclo- hexenil) 1-metil	I 146 ; II
Hexethal (Heberal)	5-etil-5-n-hexil	2 I 124,5 ; II
Kalypnon	5-etil-5-crotonil	2 I 117 ; II 90
Narcominal	5-alil-5-isopropil-1- metil	2 I 58-61
Nealbarbital	5-alil-5-neopentil	2 I ; II
Pentobarbital (Nembutal)	5-etil-5-(1-metil-butyl)	3 I 129 ; II 114 ; III 108 ; IV

Tabelul 4.31 (continuare)

1	2	3
Pernocton	5-(1-metilpropil)	3 I 131 ; II 128 ; III 104
Phenobarbital (Luminal)	5- β -bromalil 5-fenil-5-etil	11 I 176 ; II 174 ; III 167 ; IV 163 ; V 160 ; VI 157 ; VII 153 ; VIII 141 ; IX 133 ; X 126 ; XI 112
Ractidon	5(1-metilbutil)5- bromalil	2 I 155—164
Rutonal	5-metil-5-fenil	2 I 226 ; II 200
Sandoptal	5-metil-5-isobutil	2 I 139 ; II
Talbarbital (Kemital)	5-alil-5(1-ciclohex- 1'enil)2-tio	3 I 145 ; II 125 ; III
Tiamilal (Surital)	5-alil-5(1-metilbutil) 2-tio	2 I 137 ; II
Tiopentobarbital (Pentotal)	5-etil-5(1-metilbutil) 3-tio	2 I 160 ; II
Vinilbarbital	5-(1-metilbutil)- 5-vinil	2 $\left. \begin{matrix} I \\ II \end{matrix} \right\} 82-90$

• B. M. Craven, E. A. Vizzini, Acta Cryst., B 25, 1993 (1969)

Mesley (205) descrie în felul următor obținerea formelor polimorfe ale derivaților barbiturici cercetați :

Amobarbital

I. Încălzirea modifației polimorfe II la 150°C.

II. Recristalizare din alcool 25%.

Barbital

I. Cristalizare din topitură.

II. Evaporarea soluției cloroformice la temperatura camerei.

III. Cristalizare prin topire între plăci de sticlă.

IV. Evaporare din soluția apoasă de acetonă la temperatura camerei.

Butobarbital

I. Evaporare din soluția cloroformică pe baia de apă.

II. Cristalizare din topitură suprarăcită.

Spectrele lor IR sînt greu de deosebit ; Cleverley și Williams (70) au indicat alte două forme polimorfe.

Nealbarbital

I. Evaporare pe baia de apă din soluție acetonică.

II. Recristalizare din alcool 25%.

Pentobarbital

I. Încălzirea celorlalte modifații la 120°C.

II. Evaporare din soluție de CCl₄ la temperatura camerei.

III. Cristalizare din topitură.

IV. Nu s-a putut obține în stare pură ; este prezent în amestecul obținut prin evaporarea unei soluții cloroformice la temperatura camerei.

Spectrele formelor I—III sînt greu de deosebit.

Phenobarbital

I. Încălzirea formei II peste 150°C.

II. Constituie produsul comercial obișnuit; încălzirea formei III la 140° timp de o oră.

III. Încălzirea formei XIII la 100°C, timp de 20 minute.

IV, V și VI. Se obțin în anumite cazuri prin cristalizare din topitură în jur de 100°C.

XII. Din forma XIII menținută o săptămână în exicator cu H₂SO₄ conc. sau P₂O₅.

XIII. Precipitare prin acidulare din soluție alcalină.

Tialbarbital

I. Încălzirea celorlalte modifcații peste 120°C.

II. Încălzirea modifcației polimorfe III la 100°C.

III. Precipitare prin acidulare din soluție alcalină.

Tiopentobarbital

I. Încălzirea modifcației polimorfe II peste 80°C.

II. Evaporare din soluție de CCl₄ la temperatura camerei.

4.2.11.2. Amobarbitalul

Cleverley și Williams (70) au descris două forme polimorfe ale *amobarbitalului*, notate cu I și II. Prin recristalizare din alcool 25% în volume, conform indicațiilor farmacopeii britanice, se obține forma II.

Craven și colab. (76) au determinat structura lor cristalină. Forma I cu p.t. 154–156°, formează cristale monoclinice cu $a = 21,48$; $b = 11,59$; $c = 10,37$ Å; $\beta = 97^\circ,4$, grup spațial $C_{2/c}$, $d = 1,167$ g/cm³. Forma II are p.t. 160–162°, este monoclinică cu $a = 10,281$; $b = 22,601$; $c = 11,679$ Å; $\beta = 109^\circ,6$, grup spațial $P 2_1/c$ și $d = 1,185$ g/cm³. Ambele forme conțin câte 8 molecule în fiecare celulă elementară.

4.2.11.3. Barbitalul

Prezintă, după Huang (129), 4 modifcații polimorfe: modifcația I (p.t. 190°) formează cristale trigonale stabile; II (p.t. 183°) cristale monoclinice, metastabile, III (p.t. 181°) și IV (p.t. 179°) cristale monoclinice, nestabile.

Modifcația polimorfă III a fost obținută de Huang prin răcire lentă sub 170° dintr-o topitură subrăcită cu îndepărtarea capacului de acoperire la începutul solidificării. Între modifcația IV și III există un echilibru la aproximativ 135° confirmat și de către Köfler (151) în cadrul studiului sistemului binar barbital-metilacetanilidă. La aproximativ 135°C forma I este mult mai stabilă, după care urmează, în ordinea descrescătoare a p.t. formele II, III și IV; sub 135°C, această ordine este I, II, III și IV; modifcația III se transformă la aproximativ 95° în modifcația II, iar modifcația II în I la 135°C.

Modifcația polimorfă III a barbitalului, separată dintr-o soluție alcoolică sau din topitură, sub formă de ace monoclinice cu p.t. 181° este descrisă de către Köfler în 1948 și de către Nogami și colab. (229) în 1969 în cadrul studiului întreprins privitor la solubilitatea în apă a modifcațiilor polimorfe ale barbitalului.

Büchi și Perlia (42) menționează tot 4 modifcații ale barbitalului, caracterizate de Köfler, Huang și Jerslev pe baza aspectului morfologic al cristalelor, p.t. și a difracției razelor X.

Cleverley și Williams (69,70) au determinat spectrele de difracție a razelor X și spectrele IR ale modifațiilor I, II și IV; spectrul IR al formei IV ar fi identic cu cel al formei II (70) în timp ce după Mesley (205) el este diferit.

Mesley și colab. (206) au descris o a cincea modifație polimorfă a barbitalului, prezentă în cristalele mixte ale ciclobarbitalului.

Kuhnert-Brandstätter și Aepkers (169) au indicat existența a 6 modifații polimorfe ale barbitalului pe baza analizei termice a sistemelor binare ale barbituricelor; ele au p.t.: I 190°C; II 183,5°; III 183°; IV 181°; V 176°; VI 159°C. Preparatul comercial este format de obicei din modifația III care se transformă prin încălzire în modifația I. La răcirea bruscă a topiturii se formează modifația IV sub formă de sferuliți mari, cu fisuri diagonale caracteristice. Aceasta prin încălzire în jur de 100° se transformă în modifația III, iar la o temperatură superioară se transformă în forma stabilă I. Formele V și VI nu s-au putut izola sub formă de cristale individuale ci numai din amestecuri cu Thiothyr II (acid 5,5-dietil-6-secbutil-2-tiobarbituric) pentru modifația polimorfă VI, cu care sînt izomorfi. Punctele de topire ale modifațiilor V și VI s-au determinat indirect prin prelungirea curbelor de topire a diagramelor barbital-thiothyr și barbital-inanctin (170).

Un studiu detaliat privind posibilitatea identificării modifațiilor polimorfe ale barbitalului cu ajutorul spectrelor IR și a spectrelor de raze X, se întîlnește în două teze de doctorat (80). Autorii citați (80) consideră că regiunile spectrale 300—3 000 cm^{-1} , 1 850—1 650 datorită vibrațiilor de valență ν N—H, respectiv ν C = O și benzile de la 840 și 865 cm^{-1} dependente de modifații, reprezintă criteriile cele mai sigure de identificare a modifațiilor I și II, respectiv a gradelor lor de puritate. Rezultate analoage au fost obținute de Rudolph (249), utilizînd röntgen-microanaliza pentru identificarea barbitalului.

Structura cristalină a formelor polimorfe I și II ale barbitalului a fost determinată de către Craven și colab. (76), iar cea a polimorfului IV, care formează cristale monoclinice, cu p.t. 176° și $a = 12,585$; $b = 22,083$; $c = 6,788$ Å; $\beta = 90^\circ$, 55, grup spațial $P2_1$, de către Craven și Vizzini (76). Lungimea legăturilor, mărimea unghiurilor și conformația moleculară a formelor polimorfe I, II și IV ale barbitalului sînt similare (76), structurile lor cristaline diferă însă.

Hollenbach și colab. (127) au studiat polimorfismul barbitalului pulbere și tablete. În acest scop a urmărit, cu ajutorul spectroscopiei IR și a difrac-tometriei de raze X, două varietăți comerciale de barbitale, produse de fabrica de medicamente Gedeon Richter (Ungaria) și 4 varietăți (A, B, B₁, B₂ și B_{1b}), recristalizate din apă sau amestec de acetonă-apă, concluzionînd, pe baza datelor experimentale obținute că este vorba de șase modifații polimorfe deosebite prin rețeaua lor cristalină.

Prin tehnica uscării spray-urilor, din produse comerciale stabile ale fenobarbitalului și barbitalului, s-au obținut forme metastabile, de solubilitate superioară. Deși cu stabilitate termodinamică inferioară produselor comerciale, nu au fost detectate transformări ale formelor metastabile sub influența unor acțiuni mecanice; produsele au fost caracterizate cu ajutorul DTA, difracției razelor X și microscopiei electronice (139).

Kaliszan și Hač (141) au preparat, studiat cu ajutorul spectrelor IR, de raze X și a ATD și au determinat biodisponibilitatea unor compuși de incluziune de tipul clatraților, formați de barbital cu bromură de calciu. Obținerea lor s-a făcut utilizând raporturi molare barbital: $\text{CaBr}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ care au variat de la 1:1 la 1:8; 2:1 și 4:1, sistemele de solvenți 25 cmc apă + 20 cmc metanol; 12,5 cmc apă + 10 cmc metanol și soluții saturate, la rece, de $\text{CaBr}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ în apă și de barbital în metanol, la temperatura ordinară 33, 53 și 83°C. Clatrații obținuți au un conținut în CaBr_2 până la 11,4% și o structură asemănătoare cu cea a formelor polimorfe II și IV ale barbitalului.

Clatratul alungit și cel prismatic cu un conținut de 4,9% CaBr_2 se topește la 194°, respectiv la 196° și prezintă, în soluție apoasă, la pH 7,5 o solubilitate inferioară formelor polimorfe II și IV ale barbitalului. Includerea CaBr_2 în spațiile libere ale rețelei cristaline a barbitalului este însoțită de stabilizarea structurilor metastabile II și IV ale acestuia, creșterea p.t. și micșorarea higroscopicității CaBr_2 .

Teste preliminare farmacologice privind DL_{50} , acțiunea hipnotică și sedativă, precum și mobilitatea animalelor efectuate comparativ cu un clatrât alungit conținând 9% CaBr_2 , un amestec preparat mecanic cu aceeași proporție și barbitalul pur, au arătat unele avantaje pe care le manifestă clatratul.

Așa de exemplu $\text{DL}_{50} = 1\ 100$ (982—1 232 mg/kg) (clatrât), 1 010 (894—1 141 mg/kg) (amestecul mecanic) și 900 (747—1 085 mg/kg) (barbital). Acțiunea hipnotică a apărut la o doză de 300 mg/kg. Timpul necesar pentru inducerea somnului a fost de $29 \pm 2,97$; $76 \pm 40,18$ și $39 \pm 3,98$ min. în ordinea: clatrât, mixtură mecanică și barbital pur. Durata somnului a fost de: $240 \pm 44,06$; $189 \pm 75,52$ respectiv $247 \pm 77,17$ min. în aceeași ordine.

Componența verticală a mobilității șoarecilor, măsurată pentru 45 min după administrarea clatratului, mixturii mecanice și a barbitalului pur a prezentat valorile: $11 \pm 1,7/5$ min; $5 \pm 1,0/5$ min și $4 \pm 1,2/5$ min; componența orizontală a prezentat valorile: $67 \pm 15,7/5$ min.; $70 \pm 27,3/5$ min. și $51 \pm 23,1/5$ min.

4.2.11.4. Pentobarbitalul

Dintre cele 4 forme polimorfe ale pentobarbitalului (64) formele I—II par a avea spectre IR identice și foarte apropiate de spectrele de difracție cu raze X.

După Jerslev (135) forma II nu prezintă un spectru caracteristic pentru pentobarbitalul pur, ci unor cristale mixte obținute dintr-o topitură care conține aproximativ 15% acid 5-etil-5-(1-etil-propil) izomer barbituric, în timp ce pentobarbitalul pur s-a obținut cristalizat în forma I.

După Mesley (205) spectrele IR ale formelor I—III sînt similare; formele II și III nu se pot deosebi între ele prin spectrele lor în IR, în timp ce forma I prezintă mici diferențe. Prin recristalizare din etanol 25% în volume, se obține forma I, uneori chiar și forma II a cărei prezență nu aduce modificări semnificative spectrului IR.

Draguet-Brughmans, Bouché și colab. (85) au studiat 11 eșantioane de proveniențe diferite de pentobarbital [acid etil-5(metil-1 butil)-5-barbituric], cu ajutorul analizei colorimetrice diferențiale (DSC), a termomicroscopiei, spectrofotometriei IR și difracției razelor X. Ei constată existența unor

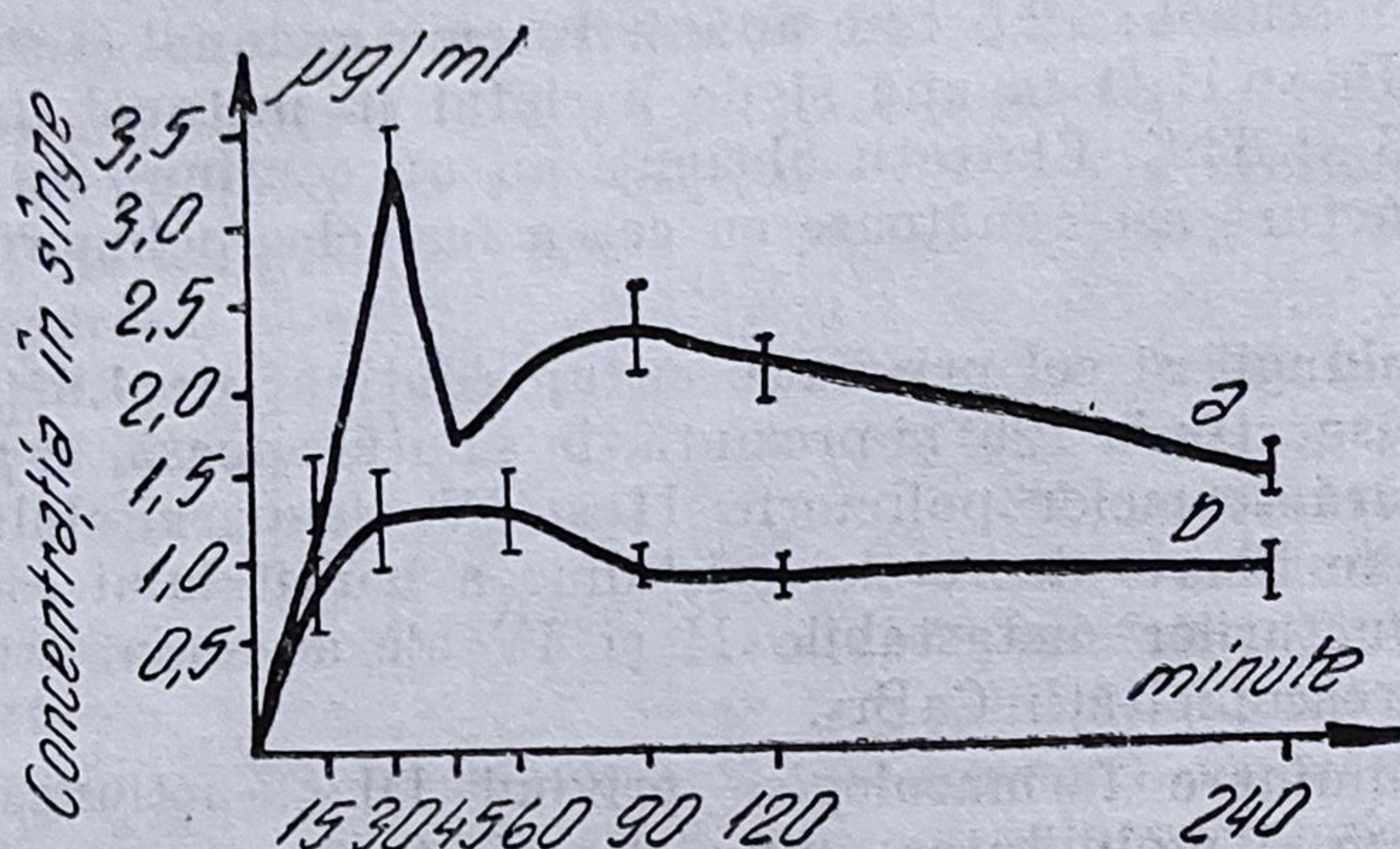


Fig. 4.83. Cinetica absorbției pentobarbitalului administrat pe cale orală la iepuri: a = F_I ; b = F_{II} ; liniile verticale indică valorile extreme obținute.

amestecuri în proporții diferite a două modificări polimorfe: forma I cu p.t. 130° și forma II cu p.t. 113° . Eșantioanele în care predomină forma I au o viteză de dizolvare și o solubilitate superioară în funcție de conținutul polimorfului I, cu toate că posedă un p.t. mai ridicat. O observație similară menționează Ibrahim, Pisano și colab. (130) în cazul formelor polimorfe ale fenilbutazonei atribuită unei stări particulare a suprafeței forme polimorfe.

Solubilitatea eșantioanelor la care predomină forma I se micșorează în timp, ajungînd, după aproximativ 72 ore la solubilitatea forme II. Scăderea solubilității în timp este însoțită de o transformare progresivă a forme I în forma II, confirmată de spectrele IR, de difracție a razelor X și termogramele DSC. În soluție astfel de transformări sînt destul de curente și pot fi explicate prin formarea de hidrați intermediari și de forme protonate (290).

Diferențele de solubilitate „in vitro” a celor două modificări este confirmată de curbele concentrației sanghine în funcție de timp, după administrarea pe cale orală la iepuri (fig. 4.83), concentrația maximă în ser și suprafața de sub curbă, prezintă, pentru forma I, o valoare practică aproape dublă.

4.2.11.6. Phenobarbitalul

Formele polimorfe ale fenobarbitalului, deși au fost cercetate prin metode diferite de mulți autori, nu s-a putut preciza cu exactitate numărul formelor existente.

Astfel după Brandstätter-Kuhnert (169), fenobarbitalul prezintă 11 modificări polimorfe, unele din ele întîlnite numai în cristale mixte cu alte barbiturice, iar după Mesley și colab. (207) numai 10.

Huang (129) utilizînd microsublimarea a preparat 4 forme polimorfe ale fenobarbitalului pe care le-a notat cu I—IV, caracterizate cu ajutorul microscopiei.

piei la temperatură înaltă și a spectrelor de difracție cu raze X. El a descris și o formă IV a, obținută prin cristalizare dintr-o topitură (129) și o formă IV b, întâlnită numai în prezența altor barbiturice.

Cleverley și Williams (70) au izolat din soluții formele I și II ale lui Huang și o nouă formă notată cu V; formele polimorfe I și II au spectre IR identice, în timp ce forma V se deosebește de celelalte prin prezența unor benzi de absorbție atribuite grupării OH, ceea ce sugerează existența unei forme enolice față de forma ceto normală.

Brandstätter-Kuhner și Aepkers (169) utilizând microscopia la temperaturi înalte a confirmat existența a 11 modificării polimorfe ale fenobarbitalului, dintre care 6 sînt stabile numai în prezența formelor stabile I II, III, care corespund formelor Huang.

Mesley, Clements și colab. (206) au preparat 8 forme polimorfe cristaline ale fenobarbitalului, relativ stabile, pe care le-a studiat și caracterizat cu ajutorul spectrometriei IR, a difracției de raze X și a calorimetriei diferențiale (DSC). Alte două forme au fost puse în evidență în prezența altor barbiturice.

După Chopra și Tawashi (64, 278) diferitele modificării polimorfe ale fenobarbitalului pot fi grupate în două tipuri predominante: *tipul A*, anhidru, monotrop și stabil și *tipul B*, monohidratat, enantiotrop și metastabil.

Folosind simultan DTA—TGA, autorii au studiat transformarea fenobarbitalului monohidrat, care la încălzire trece, în urma unei tranziții endoterme, în polimorful I.

În tabelul 4.32 sînt trecute formele polimorfe cunoscute ale fenobarbitalului.

Forma polimorfă I a fost obținută prin încălzirea la temperaturi superioare la 150°C a celorlalte forme.

Tabelul 4.32

Formele polimorfe ale fenobarbitalului

Forma polimorfă	°C (a)	p.t. °Abs. (b)	Observații
I	176	448	
II	174	446	
III	167	440	
IV	163	435	Forma IV-a a lui Huang amestecată probabil cu forma XII.
V	160		Probabil forma IV b a lui Huang.
VI	157		Forma IV-a a lui Huang.
VII	153		Formă neîntilnită de Mesley și colab. (137)
VIII	141		Idem
IX	133		Întilnită numai în amestec de barbiturice.
X	112		Neîntilnită de Mesley și colab.
XII	—		Formă nouă nedescrisă anterior.
XIII	—		Forma V a lui Cleverley și Williams

(a) p.t. după Kuhnert-Brandsätter și Aepkers.

(b) p.t. de tranziție observat cu ajutorul unui calorimetru diferențial înregistrator.

Forma II, cea mai stabilă la temperatura camerei, se obține prin încălzirea tuturor formelor, exceptând forma I, la 130—140°. Spectrele IR ale formelor I și II sînt foarte asemănătoare, dar se deosebesc prin absorbțiile lor în jur de $1\,300\text{ cm}^{-1}$ (fig. 4.91).

Forma polimorfă III, obținută prin încălzirea celorlalte forme la 100—120°, se transformă prin încălzire peste 120° sau prin păstrare îndelungată, la temperatura ordinară, în forma II.

Brandstätter-Kuhnert și Aepkers (171) au arătat că între 100—140° se pot obține dintr-o topitură supraîncălzită formele II, IV și VI. Punctul de topire al formei IV (163°) este concordant cu cel determinat de Huang pentru forma IV a, obținută prin cristalizare între două lamele de sticlă. Forma polimorfă VI a lui Brandstätter-Kuhnert are același p.t. = 157°C cu forma polimorfă IV a lui Huang și se pare că sînt identice.

Cristalizarea din topituri menținute la temperaturi de aproximativ 100°C, ori între două lamele, sau pe placă de sticlă, a dus la obținerea de diferite forme polimorfe: II, III, IV, V și VI.

Forma polimorfă X este izomorfă cu alte barbiturice, inclusiv amobarbitalul și pentobarbitalul I.

În ceea ce privește formele XII și XIII, ultima, obținută sub formă de precipitat prin adăugare de acid clorhidric la o soluție alcoolică de fenobarbital, sau prin mojararea formei II în apă, este forma polimorfă cea mai puțin stabilă și corespunde cu forma V a lui Cleverley-Williams. Se pare că ar fi o formă hidratată; prin păstrare într-un exicator de vid peste acid sulfuric concentrat sau P_2O_5 , timp de o săptămînă, se transformă în forma XII, care pare a fi tot o formă enolică, care prezintă un spectru de difracție cu raze X asemănătoare cu cel al formei XIII. Este foarte puțin stabilă la încălzire.

Fenobarbitalul comercial cristalizat din soluție hidroalcoolică (206) reprezintă forma polimorfă II, cu p.t. 174—177°C.

Din datele analizei termice diferențiale (fig. 4.84), efectuate de autori (189) asupra formelor polimorfe I, II, III, IV, V, VI, XII și XIII, rezultă că toate formele polimorfe absorb aproximativ aceeași cantitate de energie la topire, tranziția finală corespunzînd topirii formei I la 448° (Abs.). Formele I și II prezintă puncte endoterme ascuțite la 448° Abs. La toate celelalte modificări polimorfe se observă 1—2 puncte endoterme mici la 440 și 446° Abs, care corespund topirii formelor III și II.

Formele enolice XII și XIII prezintă în plus cîte un punct endoterm mai larg în regiunea 330—350° Abs., în timp ce la formele IV, V și VI, preparate prin cristalizare din topitură, se observă cîte un pic mic dar larg, exoterm, în regiunea 350—400° Abs.; el se datorește, probabil, cristalizării lichidului rezidual inclus în cristale.

În ceea ce privește comportarea la încălzire a tiobarbitalului, termograma diferențială a formelor polimorfe I, II și III (fig. 4.85) indică că punctele lor de topire se găsesc la 378° respectiv 393° și 407° Abs. Modificarea polimorfă III prezintă în plus un pic endoterm larg, care începe la aproximativ 345° Abs. Ținînd seama de structura enolică a acestei modificări polimorfe se poate admite existența unei analogii cu picurile observate în această regiune la formele polimorfe XII și XIII, cu structură enolică, a fenobarbitalului.

Dintre numeroasele forme cristaline polimorfe ale fenobarbitalului, formele XII și XIII se diferențiază atât prin spectrele IR, ATG cât și prin modul lor de preparare. Astfel spectrele lor IR (fig. 4.91—94) sînt caracterizate prin prezența benzilor de absorbție în jur de $3\,500\text{ cm}^{-1}$, datorite grupărilor OH

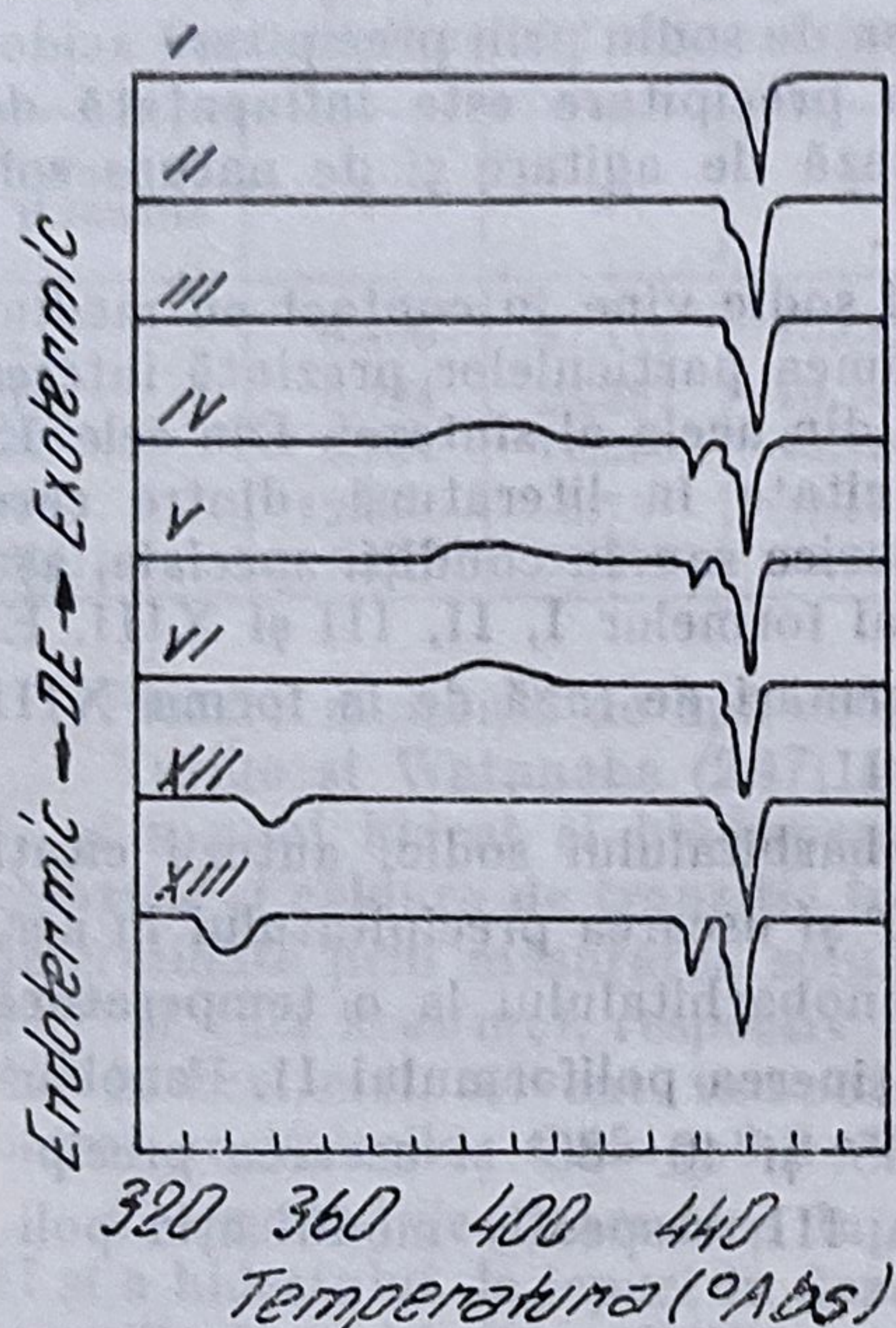


Fig. 4.84. Curbele DTA a 8 forme polimorfe ale fenobarbitalului (procedeul A).

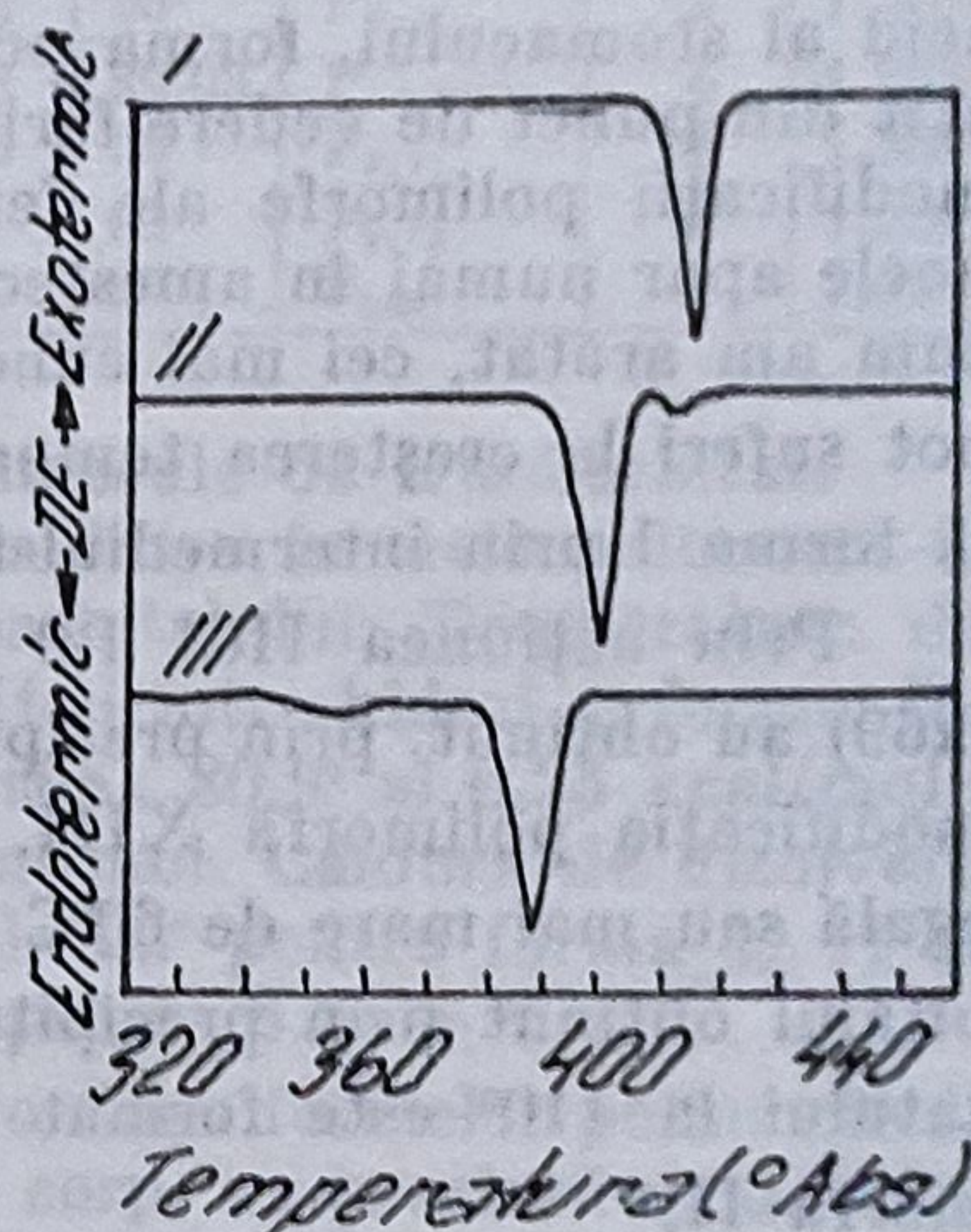


Fig. 4.85. Curbele DTA a 3 forme polimorfe ale tiobarbitalului (procedeul A).

și absența unei benzi intense în jur de 840 cm^{-1} , atribuită de Cleverley și Williams (70) vibrațiilor de deformare, din plan a grupării N—H. Aceste caracteristici se întâlnesc și la formele III și la tiobarbital și se datoresc, probabil, enolizării.

Forma XII a fenobarbitalului se deosebește de forma XIII și de tiobarbital forma III, prin absența picului de la $1\,620\text{ cm}^{-1}$, care este atribuit de autori (70) unei grupări C = N conjugate cu structură enolizată. Sub această formă vibrațiile de valență ale grupării OH sînt relativ mai slabe decît vibrațiilor de valență ale grupării N—H, ceea ce indică existența unui caracter enolic mai redus decît la forma XIII. Autorii citați (70) admit că este puțin probabil ca cele două forme să fie reprezentate simplu ca mono sau dienoli, deoarece vibrațiile de valență $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ la forma XIII, pare să reprezinte mai mult decît o singură grupare carbonil. Totuși prezența unor cantități mici, nestoechiometrice, ale grupării ceto într-o structură predominant enolică și invers a fost sugerată încă din 1957 de către Smakula (266) și pentru anumite forme cristaline polimorfe ale oestradiolului și de către Mesley (210) în 1966, pentru ethiloestradiolul și spironolactona.

O altă explicație a benzii de la $1\,620\text{ cm}^{-1}$ și a absorbției mai intense a grupării OH de la forma XIII, ar putea fi explicată prin prezența apei de cristalizare, deoarece această formă se obține numai în prezența apei, iar trecerea în forma XII se produce în condiții care duc la deshidratare.

Stanley și col. (269) au studiat efectul temperaturii asupra proprietăților fizice ale fenobarbitalului obținut din sarea sa de sodiu prin precipitare acidobazică. Mărimea particulelor obținute prin precipitare este influențată de concentrația reactanților, temperatură, viteză de agitare și de natura solventului (280).

Deoarece la administrare fenobarbitalul sodic vine în contact cu mediul acid al stomacului, forma polimorfă și mărimea particulelor prezintă interes atât din punct de vedere farmacologic cât și din acela al sintezei. Din cele 13 modificări polimorfe ale fenobarbitalului citate în literatură, dintre care unele apar numai în amestec cu alte barbiturice sau în condiții speciale, așa cum am arătat, cei mai cunoscuți sînt cei ai formelor I, II, III și XIII. Ei pot suferi la creșterea temperaturii, transformări de fază de la forma XIII la forma I prin intermediul formelor III și II.

Prin acțiunea HCl 1,0 N asupra fenobarbitalului sodic, autorii citați (269) au obținut, prin precipitare pînă la 50° și uscarea precipitatului în aer, modificarea polimorfă XIII. Precipitarea fenobarbitalului la o temperatură egală sau mai mare de 60°C a condus la obținerea poliformului II. Fenobarbitalul obținut prin precipitare între $25\text{--}35^\circ$ și $40\text{--}80^\circ$ și uscarea precipitatului la 110° este format din modificarea III, respectiv modificarea polimorfă II.

În tabelul 4.33 se pot urmări tranzițiile suferite de polimorfii fenobarbitalului obținuți prin precipitare acidobazică la $10\text{--}80^\circ$ și uscarea precipitatului timp de o oră între $40\text{--}130^\circ$ (269).

Tranziția formei XIII în forma III depinde de temperatura de precipitare, iar de la forma III la II este independentă de acest factor.

Tabelul 4.33

Tranzițiile formelor polimorfe ale fenobarbitalului la încălzire

Temperatura de precipitare $^\circ\text{C}$	Uscarea la aer	Încălzire o oră la									
		40°	50°	60°	70°	80°	90°	100°	110°	120°	130°
10	XIII	XIII	XIII	III	III	III	III	III	II	I	
20	XIII	XIII	XIII	III	III	III	III	III	II	I	
25	XIII	XIII	XIII	III	III	III	III	III	II	I	
30	XIII	XIII	XII	III	III	III	III	III	II	I	
35	XIII	XIII	III	III	III	III	III	III	III	I	
40	XIII		III	III	III	III	III	III	II	I	
50	XIII		III	II	II	II	II	II/III	II/III	I	
60	II			II	II	II	II	II	II	I	
70	II				II	II	II	II	II	II	I
80	II					II	II	II	II	I	I

Williams (289) a determinat structura cristalină a fenobarbitalului, obținând următoarele valori ale parametrilor celulei elementare pentru modificările polimorfe I, II, III, V și XIII (tabelul 4.34).

Tabelul 4.34

Parametrii celulei elementare a formelor polimorfe ale fenobarbitalului

Formă polimorfă	a	b	c				Grup spațial	Z	D _c
I	6,800	47,174	10,695	90	94,18	90	P _{2₁/n}	12	1,352
II	6,784	23,537	10,741	91,89	94,43	89,03	P	6	1,354
III	9,534	11,855	10,794	90	111,56	90	P _{2₁/c}	4	1,360
V	12,66	6,75	27,69	90	106,9	90	P _{2₁/c}	8	1,362
XIII	7,157	30,879	10,870	90	90	90	P _{bca}	8	1,384

Fiecare moleculă de apă este legată cu 4 molecule de fenobarbital.

Yuriko și Watanabe (297) au studiat relația între formele polimorfe I, II și a unui hidrat și biodisponibilitatea fenobarbitalului. Temperatura de tranziție și căldura de tranziție între forma I și II și între hidrat și forma II, determinate prin măsurarea solubilității au valorile : 80,9° și 0,23 kcal/mol ; 49,1° și 1,52 kcal/mol, respectiv 36,6° și 1,75 kcal/mol. Căldura de dizolvare ΔH în kcal/mol, solvent, tampon borat pH 9,5 la 25° pentru forma I, II și hidrat au valorile : 6,85 ± 0,2 ; 7,09 ± 0,10, respectiv 8,25 ± 0,02.

Concentrațiile plasmatice după administrare orală a formelor polimorfe I, II și a hidratului, la iepuri în doze de 150 mg/kg corp, nu prezintă modificări semnificative, biodisponibilitatea lor nefiind deci afectată.

Valorile perioadei de înjumătățire biologică ale constantei vitezei de eliminare și ale perioadei de înjumătățire a absorbției, calculate din concentrația plasmatică sînt trecute în tabelul 4.35.

Tabelul 4.35

Unii parametrii biologici ai polimorfilor I, II și ai hidratului fenobarbitalului

Parametru	Forma		Hidrat
	I	II	
Perioadă de înjumătățire biologică, t _{1/2} , ore	61,0	55,0	60,5
Constanta vitezei de eliminare, ore ⁻¹	1,136 × 10 ⁻²	1,26 × 10 ⁻²	1,145 × 10 ⁻²
Perioada de înjumătățire a absorbției (ore)	4,8	5,7	6,0

Ținînd seama de diferențele existente între proprietățile fizico-chimice și farmacologice ale diferitelor modificări polimorfe ale aceleiași SM, de obținerea acestora, dependentă de anumite condiții și posibilitățile transformărilor în cadrul prelucrării tehnologice în forme farmaceutice, Beyer (22) a studiat posibilitatea obținerii substanțelor medicamentoase polimorfe într-o formă unitară, amorfă. În acest scop a utilizat : a) uscarea rapidă a soluției medicamentoase în stare pură și mai ales uscarea prin pulverizare ; b) uscarea prin pulverizare, cu adaosuri de excipienți care împiedică cristalizarea, ca PVP

(Kollidon 25), polimerizat mixt PVP și acetat de polivinil (Levuskol A 64) polipropilenglicol (Pluronic F 172), etilceluloză, polimerizat mixt, constituit din esterul metilic al acidului metaacrilic și esterul metilaminoetil al aceluiași acid (Eudragit E) etc.; c) adsorbția SM, în suspensie cu absorbantul pe suprafața particulelor macromoleculare ale acestora, microfilme de celuloză (Elcema P050 și P100, celuloză și derivați (Avicel RC) etc.

Beyer a utilizat aceste metode la obținerea unei forme amorfe unitare de fenobarbital. În uscări prin pulverizare a utilizat o soluție saturată de fenobarbital ($\sim 11\%$) în etanol 99% , la temperatura de uscare peste 160° , obținând o pulbere albă, afînată cu $\varnothing 20-30 \mu\text{m}$, cu tendință de încărcare electrostatică. În procedeul de uscare prin pulverizare cu adăugare de polimeri în concentrații de $1-10\%$, temperatura de uscare poate fi scăzută de la 160° la 25°C , recomandîndu-se o temperatură de peste 60° , deoarece la o cantitate de polimer de peste 15% crește tendința spre aglomerare a produsului. La concentrații mari de polimer ($\sim 90\%$) uscarea se poate face lent la etuvă la 90° , se obține o pulbere omogenă cu $\varnothing 30-50 \mu\text{m}$.

Produsul obținut conform pct. 3 are aspectul unei pulberi cu capacitate de curgere a materialului suspendat, care se poate prelucra ușor.

SPECTRE IR

Un studiu spectral IR detaliat al formelor polimorfe ale derivaților barbiturici 5,5-disubstituiți în stare solidă a fost efectuat de către Mesley (205). Spectrele lor IR sînt clasificate de autor în 3 grupe (tipuri): A, B și C (fig. 4.86, 4.96).

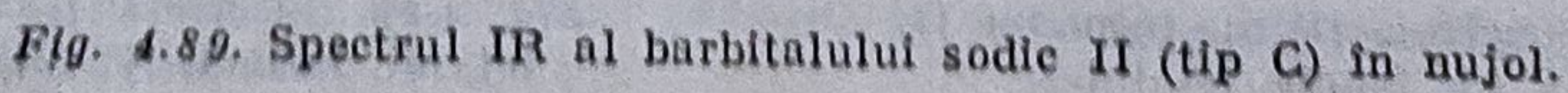
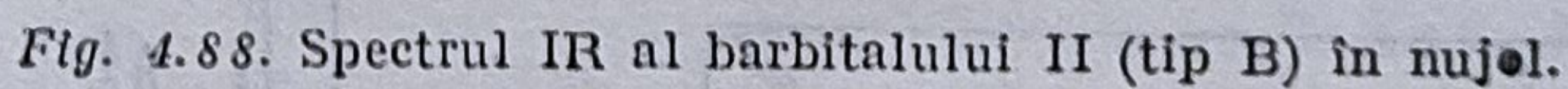
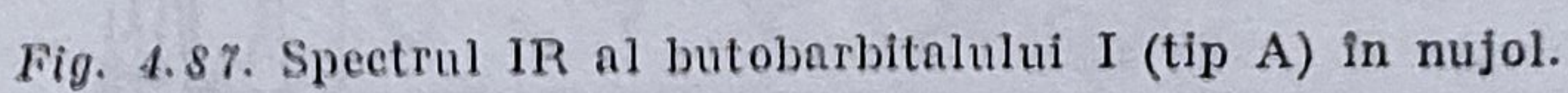
Spectrele de tip A sînt considerate ca spectre „normale” și toate prezintă după Cleverley și Williams (70) două benzi aproximativ de aceeași intensitate la $3\,200$ și $3\,080 \text{ cm}^{-1}$ (fig. 4.86). În această clasă intră allobarbitalul și amobarbitalul I și II, barbitalul III, butobarbitalul I și II, ciclobarbitalul, nealbarbitalul II și pentobarbitalul I, II și III. În unele cazuri ca cel al butobarbitalului și pentobarbitalului spectrele IR sînt greu de deosebit.

În cazul amobarbitalului cele două forme polimorfe se pot distinge prin banda de deformare N—H din afara planului care este scindată la ambele modificații, dar în mod diferit. Kuhnert-Brandstätter și Aepkers (169) au arătat că amobarbitalul I (maxime la 850 și 815 cm^{-1}) este izomorf cu pentobarbitalul I (maxime la 845 și 817 cm^{-1}), iar amobarbitalul II (841 și 822 cm^{-1}) este izomorf cu ciclobarbitalul (843 și 829 cm^{-1}) și cu butobarbitalul I (847 și 830 cm^{-1}). Compararea spectrelor IR ale acestor derivați barbiturici izomorfi, indică cea mai semnificativă diferență, cu excepția celor atribuite direct substituenților alchil, banda de la aproximativ $1\,220 \text{ cm}^{-1}$ care este scindată numai în ciclobarbital și butobarbital.

Spectrele de tip A se întîlnesc de obicei la modificațiile polimorfe mai stabile; fac excepție barbitalul III, modificare relativ instabilă și fenobarbitalul IX și X izomorf cu amobarbitalul I și II (169), care se întîlnesc numai în prezența altor barbiturice.

Spectrele de tip B, se întîlnesc la fenobarbital IV, V, VI (fig. 4.92, 4.93) și nealbarbital I. Ele sînt asemănătoare cu cele de tip A cu următoarele două deosebiri majore:

— picul de la $3\,200 \text{ cm}^{-1}$ este mai intens decît cel de la $3\,100 \text{ cm}^{-1}$, deplasat de la poziția sa obișnuită, $3\,080 \text{ cm}^{-1}$;



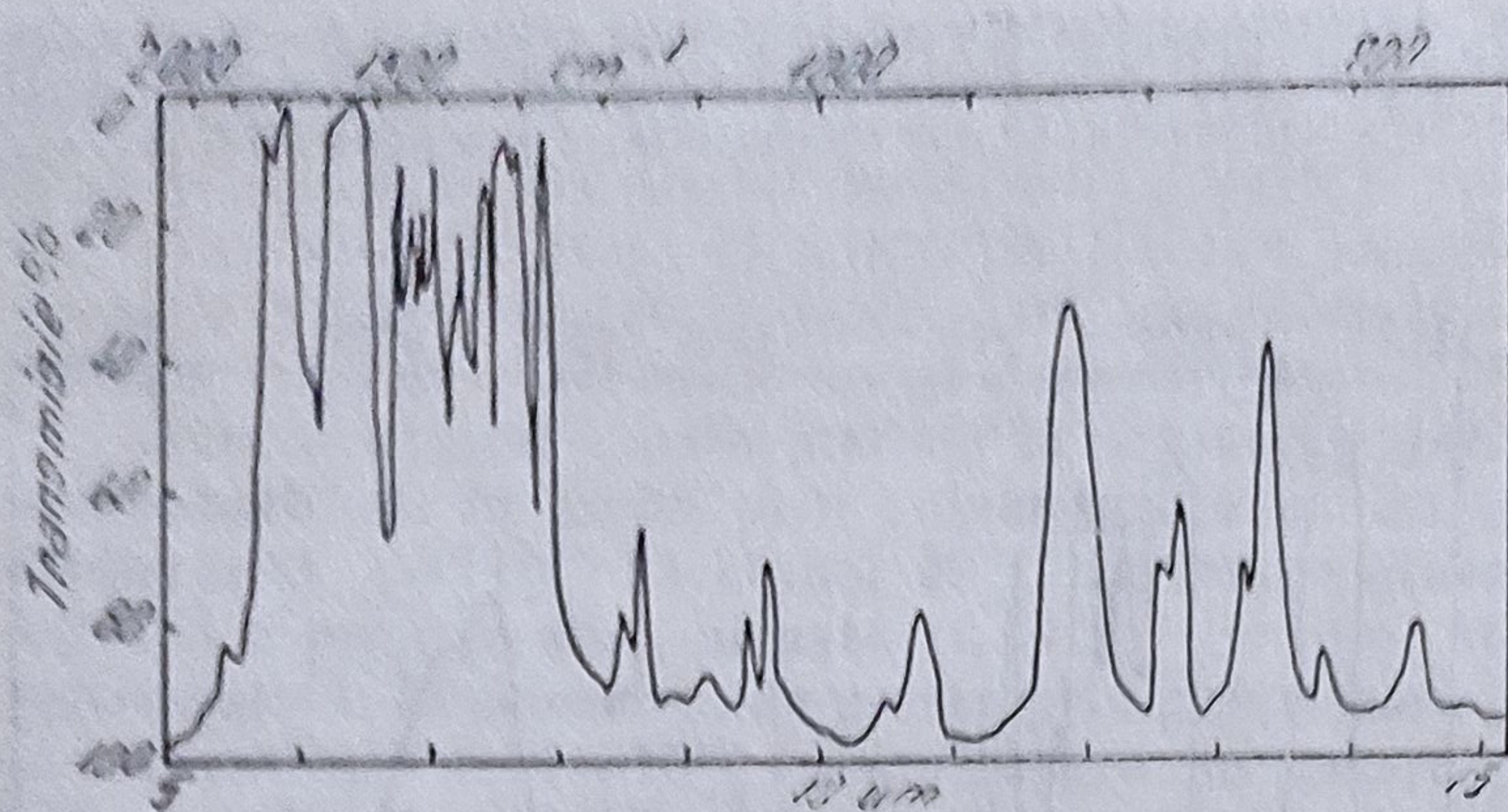


Fig. 4.90. Spectrul IR al barbitalului sodic (KBr).



Fig. 4.91. Spectrele IR ale fenobarbitalului forma I, II.

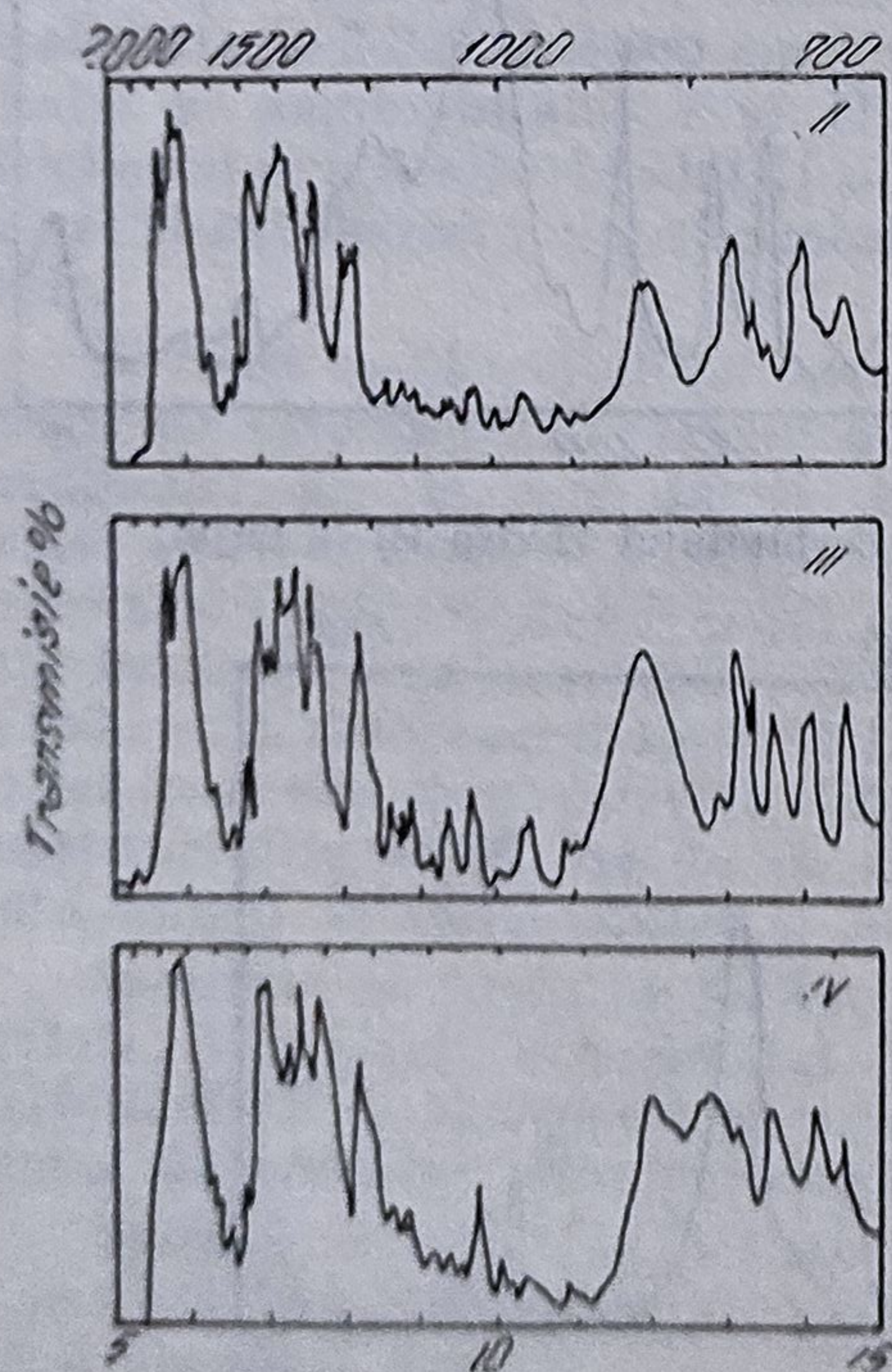


Fig. 4.92. Spectrele IR ale formelor II, III, IV ale fenobarbitalului.

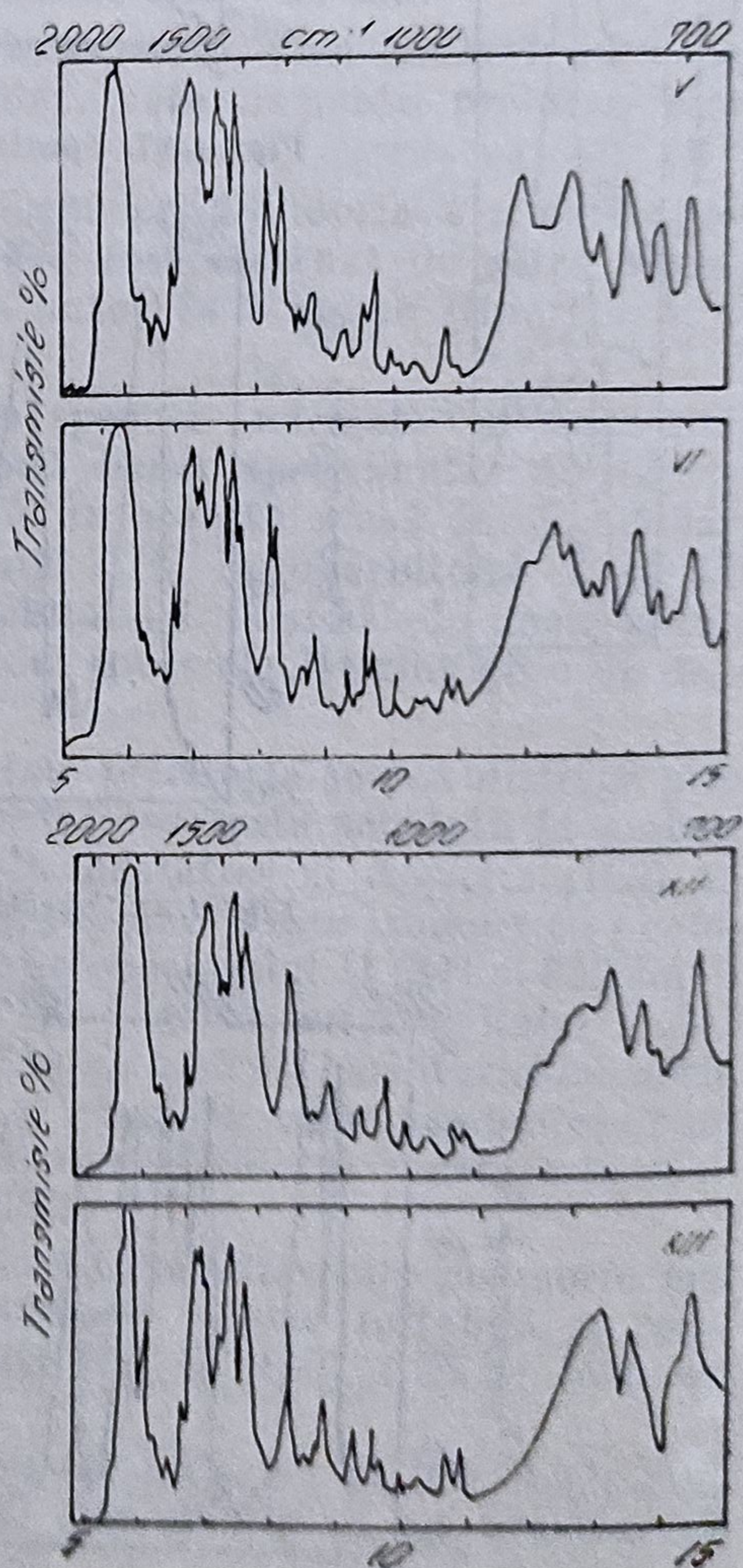


Fig. 4.93. Spectrele IR ale fenobarbitalului, formele V, VI, XII, XIII.

— absența benzii carbonilului cu cea mai înaltă frecvență de la 1745 și prezența unei singure benzi lată la aproximativ 1705 cm^{-1} , în care nu se rezolvă nici un pic individual.

Dispoziția benzii de la 1745 cm^{-1} , atribuită grupării 2-carbonil indică cointeresarea acestei grupări într-un oarecare tip de asociere intermoleculară

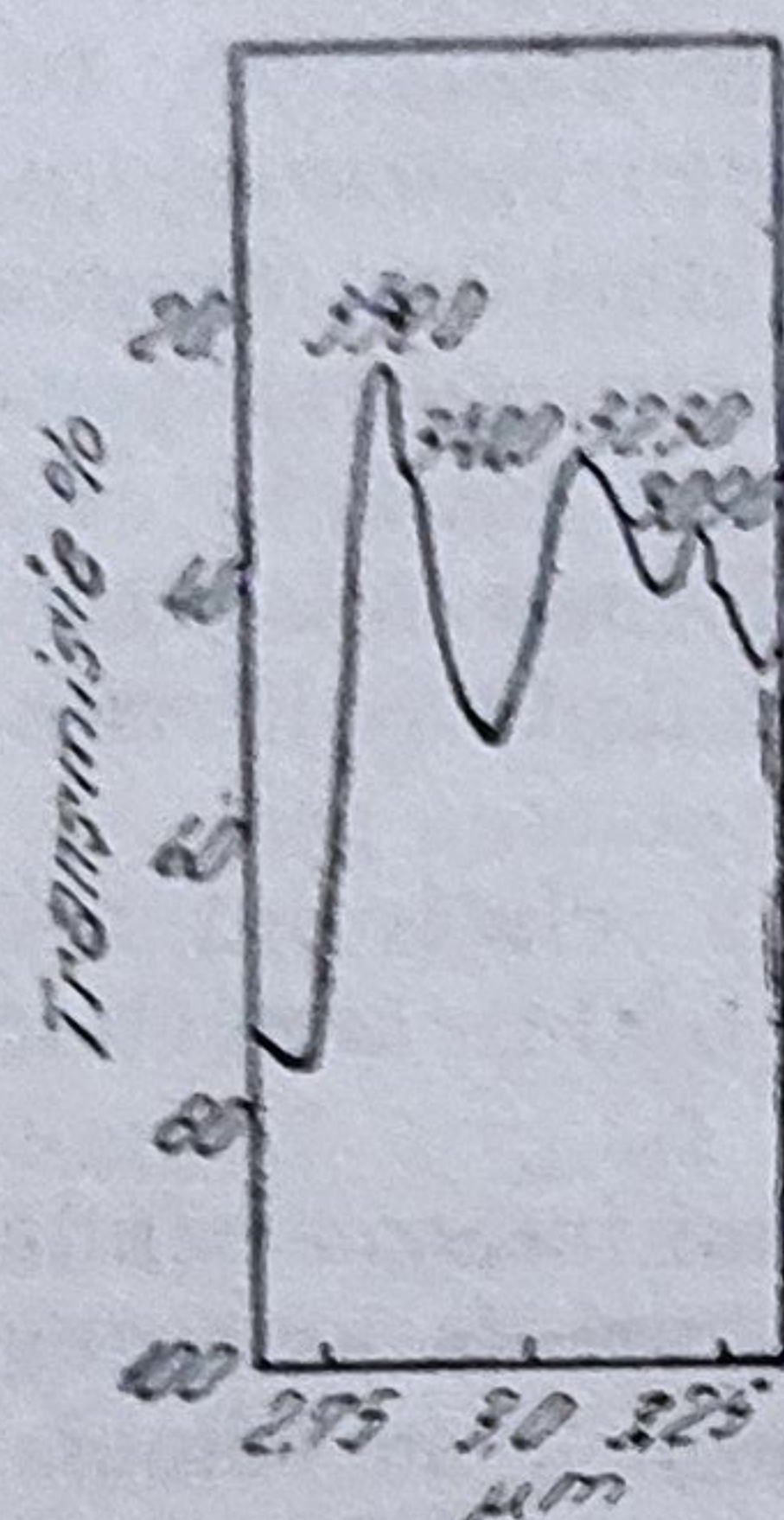


Fig. 4.94. Regiunea vibrațiilor de valență ale fenobarbitalului XIII.

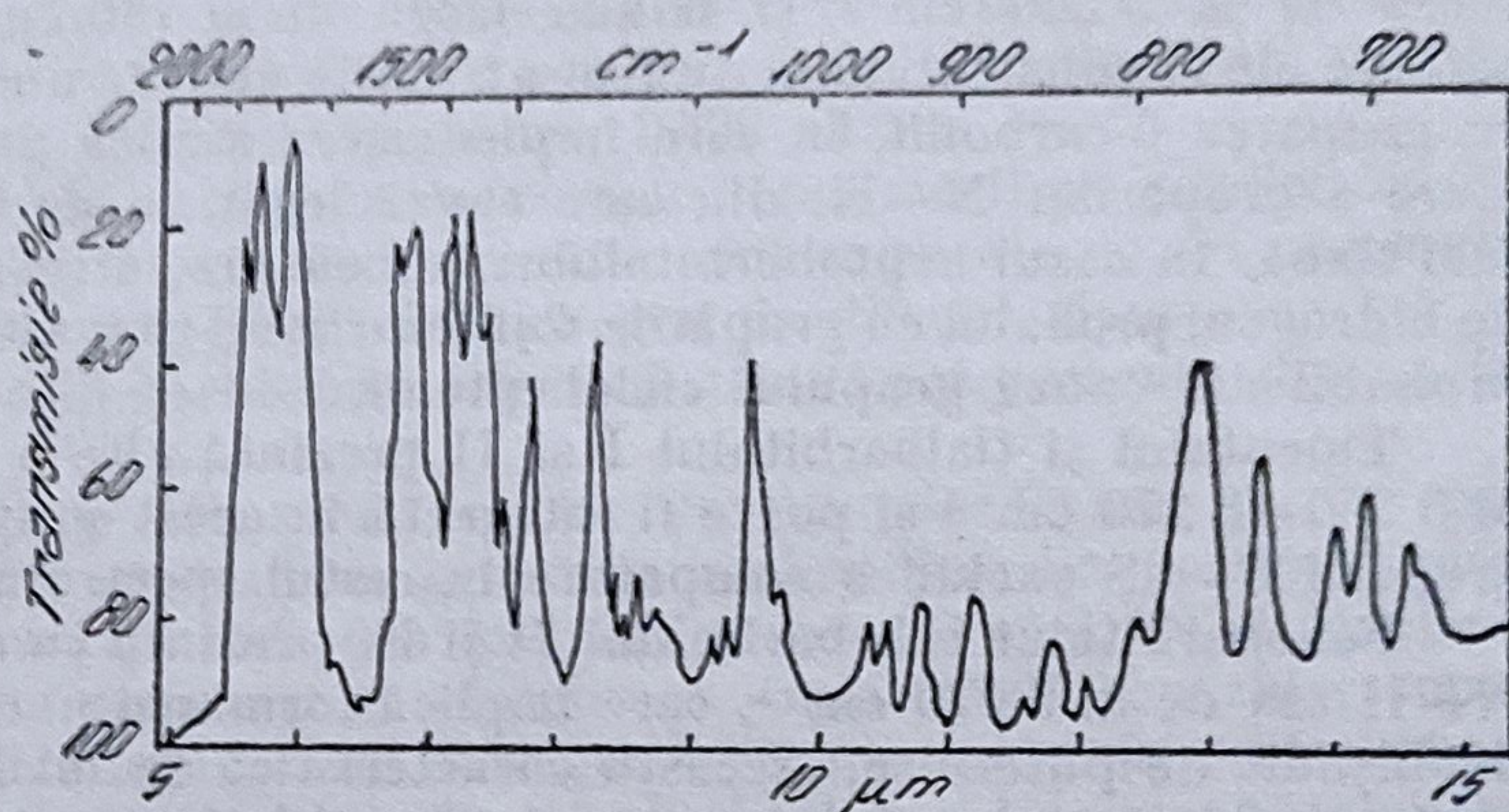
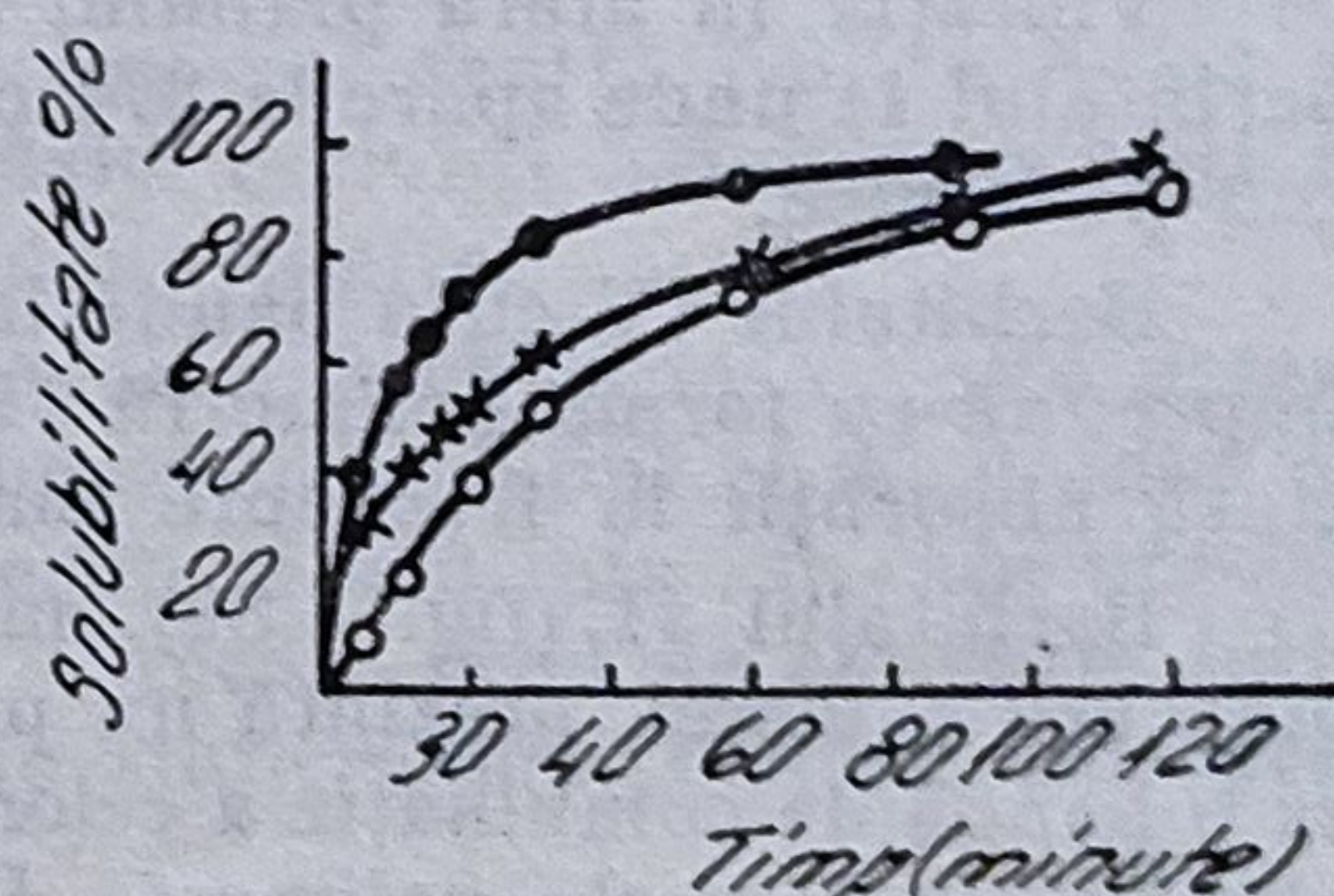


Fig. 4.95. Spectrul IR al hexobarbitalului (în nujol).

Fig. 4.96. Dizolvarea (cedarea) fenobarbitalului în funcție de timp în suc gastric; ● = substanță; x = granulele; ○ = tablete.



fie de tipul legăturilor de hidrogen între gruparea N—H și grupările 4 sau 6 carbonil, fie de tip dipolar cu o grupare carbonil analoagă a unei molecule învecinate. Vibrațiile de valență ale grupării N—H și prezența a două benzi late în regiunea a 800 cm^{-1} pledează pentru existența unor legături de hidrogen.

Diferențele structurale dintre formele polimorfe IV, V și VI ale fenobarbitalului sînt minore, rețelele lor cristaline fiind foarte asemănătoare (cristalele respective prezintă proprietăți de înșămîntare reciproce). Formele polimorfe IV și V prezintă benzi cu intensitate similară la 836 și 788 cm^{-1} care presupun existența a două legături de hidrogen cu tărie diferită. Banda de la 3200 cm^{-1} a formei IV, apare ca dublet la 3325 și 3195 cm^{-1} la forma V a fenobarbitalului; de asemenea alte cîteva benzi mai slabe din spectrul formei IV sînt scindate la forma V.

În ceea ce privește forma polimorfă VI a fenobarbitalului el prezintă o bandă intensă la 808 cm^{-1} , cu un umăr la 833 cm^{-1} ; se observă o creștere generală a complexității întregului spectru și o scădere progresivă a simetriei în seria polimorfilor IV, V și VI.

Spectre de tip C. Ele prezintă caracteristici comune celor trei benzi distincte ale vibrațiilor de valență N—H și frecvența neobișnuit de mare a grupării 2-carbonil de la aproximativ $1\,760\text{ cm}^{-1}$, iar ca diferențe intensitățile relative ale celor trei benzi ale grupării N—H.

Quinbarbitalul, cu cea mai înaltă absorbție la $3\,210\text{ cm}^{-1}$, se aseamănă în multe privințe cu amobarbitalul I și pentobarbitalul IV.

Heptabarbitalul se aseamănă cu hexobarbitalul prin banda sa intensă de la $3\,240\text{ cm}^{-1}$ și banda largă de la 780 cm^{-1} . Picurile corespunzătoare ale hexobarbitalului au fost atribuite ambele unor legături de hidrogen cu gruparea 6-carbonil, în care împiedicarea sterică previne apropierea prea mare a grupărilor N—H, din care cauză legătura de hidrogen formată este mai slabă. În cazul heptobarbitalului ambele grupări N—H formează legături de hidrogen, probabil cu grupările 4 și 6 carbonil care sînt însă de tărie diferite, probabil din cauza grupului cicloheptenil.

Tipentalul și tialbarbitalul I și II prezintă cîte o bandă relativ intensă la $3\,250\text{--}3\,270\text{ cm}^{-1}$ și poate fi integrată în acest grup, cu toate că efectele grupării C = S exclud o comparare în restul spectrului.

Fenobarbitalul III, barbitalul II și IV prezintă ca cea mai intensă bandă N—H cea de la $3\,070\text{ cm}^{-1}$, care implică formarea unei legături de hidrogen neobișnuit de puternice. Această caracteristică se întâlnește și la metilfenobarbital. Se semnalează de asemenea dispariția la acești trei compuși a benzii de la $1\,425\text{ cm}^{-1}$, atribuită de obicei vibrației de deformare $\delta(\text{N—H})$ și înlocuirea sa cu o bandă în jur de $1\,405\text{ cm}^{-1}$; banda de la $1\,429\text{ cm}^{-1}$ a metilfenobarbitalului se poate atribui grupării N-metil și nu grupării N—H.

Vibrația în afara planului a grupării $\gamma(\text{N—H})$ diferă simțitor numai la barbitalul II unde apare la 871 cm^{-1} și indică formarea unei legături de hidrogen puternice.

Barbitalul IV cu o bandă largă la 832 cm^{-1} , nu a putut fi obținut decît împreună cu forma polimorfă II, din care cauză nu este sigur dacă și el prezintă absorbții la frecvențe mai mari.

Barbitalul II (fig. 4.89), modificăția polimorfă cea mai stabilă la temperatura camerei, prezintă un pic ascuțit la $1\,815\text{ cm}^{-1}$ care poate fi socotit ca o bandă de combinație a celor două absorbții de la 942 și 871 cm^{-1} , ambele absente la formele polimorfe I și III.

Barbitalul sodic face excepție de la tipul normal al sărurilor de sodiu și prezintă un pic similar la $1\,779\text{ cm}^{-1}(932 + 841)$ și altul la $2\,810\text{ cm}^{-1}$ care ar putea fi considerat ca un supraton al benzii de la $1\,406\text{ cm}^{-1}$ (fig. 4.90).

Alte spectre

Spectrele IR ale formelor I și II ale fenobarbitalului se disting greu; ele prezintă vibrația de valență liberă a grupării N—H la $3\,310\text{ cm}^{-1}$, sînt cele mai stabile, cu toate că după Kuhnert-Brandstätter și Junger (172) la grupările OH forma cea mai stabilă are cea mai scăzută frecvență a vibrației de valență.

Ținînd seama de faptul că proporția grupărilor N—H libere este mai mică decît una pe moleculă și că și la alte vibrații, inclusiv cele ale grupărilor C = O, se observă o tendință de scindare, se sugerează posibilitatea unei asocieri a moleculelor individuale. O situație analoagă se întâlnește la formele parțial enolizate ca cele ale fenobarbitalului XII, XIII (fig. 4.93, 4.94) cu toate că la fenobarbitalul XII există atît dovezi privind existența unor grupări NH libere ca și a grupărilor OH și N—H legate.

Hexobarbitalul prezintă un spectru distinct (fig. 4.96); cu frecvența înaltă a $\nu(\text{N—H})$, dar joasă a $\gamma(\text{N—H})$ și absența benzii de la $1\,425\text{ cm}^{-1}$, atribuită vibrației de deformare $\delta(\text{N—H})$; în plus conține o bandă la $1\,375\text{ cm}^{-1}$ care ar putea fi atribuită unei legături de hidrogen mai slabe; nu prezintă o absorbție puternică la $1\,330\text{—}1\,300\text{ cm}^{-1}$.

Metobarbitalul prezintă, nu atât de accentuat, caracteristici similare cu hexobarbitalul; astfel vibrația $\nu(\text{N—H})$ este ceva mai mică, $\gamma(\text{N—H})$ destul de înaltă, banda de la $1\,393\text{ cm}^{-1}$ s-ar putea atribui vibrației $\delta(\text{N—H})$ deplasate și prezintă o bandă în regiunea $1\,330\text{—}1\,300\text{ cm}^{-1}$.

Diferențele spectrale observate la compușii polimorfi ai acizilor barbiturici 5,5-disubstituiți și a sărurilor respective sînt explicate de cei mai mulți autori prin existența unor legături de hidrogen de diferite tipuri.

Așa cum se știe acizii barbiturici 5,5-disubstituiți pot prezenta structurile limită A și B.

Din datele spectrale IR structura lor corespunde formei A, în care ambele grupări N—H formează cu grupările carbonilice din poziția 4 și 6 a altei molecule legături de hidrogen intermoleculare. Barbitalul și fenobarbitalul formează și alte structuri cu stabilitate comparabilă sau chiar superioară, care includ unele legături de hidrogen mai puternice. În același timp heptabarbitalul și hexobarbitalul cît și acizii thiobarbiturici prezintă o absorbție puternică la $3\,230\text{ cm}^{-1}$ și peste $3\,230\text{ cm}^{-1}$, ceea ce indică existența unor legături de hidrogen cu energii inferioare, deci mai slabe.

Corelînd energia legăturilor de hidrogen cu durata de acțiune a barbituricelor asupra s.n.c., Mesley (205) a arătat că aceasta este de cea mai lungă purată pentru barbital și fenobarbital și de cea mai scurtă pentru hepta și hexobarbital. Acțiunea asupra s.n.c. a celorlalți derivați 5,5-disubstituiți ai acizilor barbiturici este intermediară celor două limite.

După Prince și col. (244) durata de acțiune a barbituricelor este determinată de solubilitatea lor în grăsimi, dependentă la rîndul ei de gradul de asociere a compusului prin legături de hidrogen și ușurința cu care acestea pot fi distruse (rupte). Se observă astfel un oarecare grad de corelație între structura chimică a derivaților barbiturici în stare solidă, dedusă din spectrele lor IR și activitatea lor farmacologică.

K. Sekiguchi și col. (255) au determinat temperatura de tranziție a fenobarbitalului anhidru ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$) (p.t. $174\text{—}177^\circ$), obținut din produsul comercial japonez prin cristalizare din apă încălzită la 60° și a celui hidratat ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), obținut dintr-o soluție apoasă saturată la temperatura camerei, prin răcire, utilizînd metodele și valorile indicate în tabelul 4.36.

Tabelul 4.36

Temperatura și căldura de tranziție a fenobarbitalului hidratat și anhidru

Metodă	Temperatură de tranziție, $^\circ\text{C}$	Căldură de tranziție, kcal/mol
Viteza de dizolvare	36,4	1,87
Solubilitate	35,1	1,48
DSC	38	1,78+0,05
Conductivitate	50	—
Presiunea vaporilor	47	—

În ceea ce privește influența polimorfismului asupra vitezei de dizolvare a fenobarbitalului anhidru (tip A) sau monohidratat (tip A) sub formă de pulbere, sau comprimate, ea a fost studiată de către Chopra și Tawashi (197) și scade în ordinea pulbere, granule, comprimate.

4.2.11.7. Bromvalureea

Bromvalureea, Bromovalul, Bromuralul sau α -bromizovaleril-ureea, au acțiune sedativă și hipnotică, slab anticonvulsivantă, se prezintă ca o pulbere albă cristalină, fără miros, cu gust amar, cu p.t. 148—155°C, greu solubilă în apă rece (1 : 450), mai solubilă la cald, solubilă în cloroform (1 : 7), etanol (1 : 8), eter (1 : 15). Absorbție maximă în apă la 228 nm ($E_{1\text{ cm}, 1\%} \leq 18$).

Bromvalureea prezintă două forme polimorfe (284) : forma I cristalizează din topitura solidificată sticlos a preparatului comercial sub forma de plăcuțe fine, triclinice ; forma II sub forma de prisme ortorombice, bastonașe și ace, se obține prin recristalizarea formei I din apă. La încălzire la aproximativ 96°C, forma I se transformă în forma II.

Identificarea celor două forme polimorfe s-a făcut cu ajutorul unui microscop cu lumină polarizată și prin măsurarea indicilor de refracție, folosind medii de dispersie adecvate : n-decan (1,420), ulei de vaselină (1,470), ulei de brad (1,522), α -bromnaftalina (1,688), iodura de metil (1,703) sau amestecurile lor. Valorile obținute sînt $n_1(n\alpha') = 1,525$ și $n_2(n\gamma') = 1,586$ pentru forma I și $n_1(n\alpha') = 1,522$ și $n_2(n\gamma') = 1,570$ pentru forma polimorfă II (76).

4.2.11.8. Carbromal

Carbromalul (Bromadal, Adalin) sau α -Bromdietilcarbamida, cu acțiune sedativă, hipnotică și anticonvulsivantă, se prezintă ca o pulbere cristalină albă, greu solubilă în apă, solubilă la fierbere în etanol, cloroform etc., p.t. 116—118°, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ în apă la 220 nm (≤ 15).

Kaliszan și Hac (141), (40) au observat existența a trei forme polimorfe de carbromal I, II, III obținute prin cristalizare din diferiți solvenți, după o perioadă de depozitare de 9 luni. În funcție de solventul și temperatura de cristalizare s-au obținut următoarele tipuri de carbromal, izolate din DMF (a, b), tricloretilen (c), acetonă (d), apă (e), acetilacetonă (f), etileter (i) ; tipurile g și h sînt clatrați cu 8,7 respectiv 12,1 CaBr₂. Tipurile a — l au p.t. care variază între 391—293°C, iar clatrații între 394—396°C.

Tipurile a, d și b de carbromal sînt ușor solubile, în timp ce solubilitatea tipului i este redusă.

Spectrele de difracție a razelor X, la 9 luni de la prepararea lor indică instabilitatea tipurilor a și b, ultimul conținînd cea mai mare proporție de formă nestabilă.

Forma comună, comercială a carbromolului conține o cantitate mare a polimorfului I ; după 9 luni de depozitare tipul a conține o anumită cantitate din polimorful II, iar polimorful III, cel mai stabil, predomină în tipurile b, c și g.

Teste farmacologice indică o mai bună acțiune sedativă generală pentru tipul b, față de cel comun, iar toxicitatea lor acută, nu indică diferențe sensibile.

Efectul sedativ, evaluat prin măsurarea mobilității spontane orizontale și verticale la animale, indică un efect de împiedicare a mobilității orizontale și verticale de 26,4% și respectiv 73,0% mai mari decât tipul b, comparativ cu produsul comercial, comun.

Efectul hipnotic a fost evaluat prin măsurarea timpului necesar pentru inducerea somnului și durata acestuia. Tipul comun a indus somnul în 22 minute și a durat peste 103 minute în timp ce pentru tipul b valorile respective au fost 14 și 251 minute. După administrarea tipului comun, 53% din animale nu au adormit în timp ce pentru tipul b numai 14%. Rezultatele efectului sinergic al tipului b și comun cu diferite medicamente sînt date în tabelul 4.37.

Tabelul 4.37

Efectul sinergic al tipurilor b și comun de carbromal cu diferite medicamente

	Clorpromazină		Cloralhidrat		Penobarbital		Etliester	
	b	comun	b	comun	b	comun	b	comun
Timpul necesar pentru inducerea somnului (min)	19	21	14	20	19	29	0,15	1,05
Persistența somnului (min)	146	81	459	314	256	181	2,31	2,05

Rezultatele cercetării efectului celor două preparate asupra acțiunii analgezice a morfinei au arătat că tipul b oferă o protecție împotriva durerii de 19,1%, iar tipul comun de 8,8%.

Proprietățile anticonvulsivante au fost evaluate prin testul cardiazolului. În cazul tipului b, timpul de inducție a convulsiilor a fost de 397 secunde, fiind cu 40 secunde mai prelungit decât pentru tipul comun, iar numărul convulsiilor a fost de 47, respectiv 117, ceea ce înseamnă că tipul b are un efect mai puternic deprimant central.

Prin utilizarea tehnicii uscării spray-urilor s-au obținut forme metastabile ale carbromal-ului din produsul comercial stabil; ele au o solubilitate superioară și deși termodinamic mai puțin stabile, nu au fost detectate transformări, sub influența unor acțiuni mecanice (139).

4.2.12. Psihotrope

4.2.12.1. Generalități

Medicamentele psihotrope acționează predominant asupra produselor psihice, efectele lor fiind multiple și variate.

În sens restrîns ele includ tranchilizantele propriu-zise sau minore, neuroleptice sau tranchilizante majore și antidepressivele (81).

În funcție de structura lor chimică substanțele medicamentoase tranchilizante cuprind: derivați de alcooli (meprobramatul), derivați difenil metanici (hidroxizină), derivați benzodiazepinici (clordiazepoxid, diazepam, oxazepam, nitrazepam etc.) și derivați de dibenzoocatadienă (benzoctamina).

În această clasă de medicamente, polimorfismul este întâlnit în derivații benzodiazepinici și la meprobramat.

În clasa *medicamentelor neuroleptice* sînt incluse substanțe cu structuri chimice diferite ca : *derivați de fenotiazin* (clorxantine) (clorprotixen, flupentixol, tiotixen etc.), precum și *derivați de butirofenone* (haloperidol, trifluoperidol, azaperona, fluanizona).

Medicamentele antidepresive includ : *timolepticele*, derivați triciclici sau tetraciclici din clasa difenilaminei sau difenil metanului și *timereticele*, inhibitori ai MAO, cu structuri chimice aparținînd hidrazinelor, fenilciclopropilaminelor, benzilmetilpropilaminelor și indolilor (81).

În clasa antidepresivelor polimorfismul este descris la imipramină, clompiramină și amitriptilină.

4.2.12.2. Clordiazepoxidul

Clordiazepoxidul sau 7-clor-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxidul, este o pulbere cristalină, galben-verzuie, cu gust amar, practic insolubilă în apă, puțin solubilă în alcool, metanol și acetonă ; p.t. 230—236°, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ la 246 nm 1 100—1 190 și $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ la 308 nm, 315—340 (107).

Bortoletti și col. (36) au descris încă din 1967 două forme cristaline ale clorhidratului de clordiazepoxid pe care le-a studiat cu ajutorul difracției razelor X.

Forma A, stabilă, a fost obținută prin dizolvare la cald, a clorhidratului de clordiazepoxid în alcool metilic, în raport de 1 : 4 g/v și cristalizare din soluție la 40°, după 24 ore.

Forma B, nestabilă, a fost obținută prin dizolvarea clorhidratului de clordiazepoxid în alcool metilic, în raport de 1/3 g/v și răcirea bruscă a soluției.

Forma A prezintă absorbție maximă λ_{max} la 244 și la 311,5 nm, este ne higroscopic, umiditatea variază între 0,3—0,5 după 24 ore și $n_{\alpha} = 1,647$; $n_{\beta} = 1,760$ și $n_{\gamma} = 1,825$.

Forma B prezintă absorbție maximă λ_{max} la 244,5 și 310 nm, este higroscopic, cu o umiditate %, care variază de la 1 la preparare, la 3,9% după 24 ore.

Simons și col. (263) au preparat, descris și studiat cu ajutorul spectrofotometriei IR, a analizei termice, a RMN și a cromatografiei în strat subțire (CSS), trei modifi cații cristalizate ale clorhidratului de clordiazepoxid, pe care le-au notat cu litere A, B și C.

Modifi cația polimorfă A, se obține prin dizolvarea clorhidratului de clordiazepoxid, 10 g în 50 ml metanol, sub agitare, concentrarea soluției prin încălzire la jumătate volum și tratare, sub agitare, cu 20 ml acetonă. Este forma stabilă cu p.t. 218—220°, cu descompunere.

Modifi cația polimorfă B, este higroscopică, cu p.t. 218—220° și sintetizare la 200°. Se obține prin dizolvarea clorhidratului, 10 g în 50 ml metanol fierbinte ; se adaugă la soluția limpede 50 ml acetat de etil, se concentrează prin fierbere la două sferturi din volum și se răcește imediat într-o baie de apă cînd cristalizează 9,0 g polimorf B.

Modifi cația polimorfă C, monohidratată, cu p.t. 185—186°, cu descompunere, se obține prin dizolvarea a 10 g clorhidrat de clordiazepoxid în 10 ml apă și tratarea soluției cu 110 ml acetonă caldă. Prin răcire se separă, după 24 ore, 7,2 g monohidrat.

Spectrele RMN ale celor trei modificatii polimorfe, în apă grea sînt identice. Forma B conține totuși cantități diferite de apă (de la 0,5 la 1,4 H în funcție de timpul de uscare al probei); în cazul monohidratului cantitatea corespunde teoretic la 2 H.

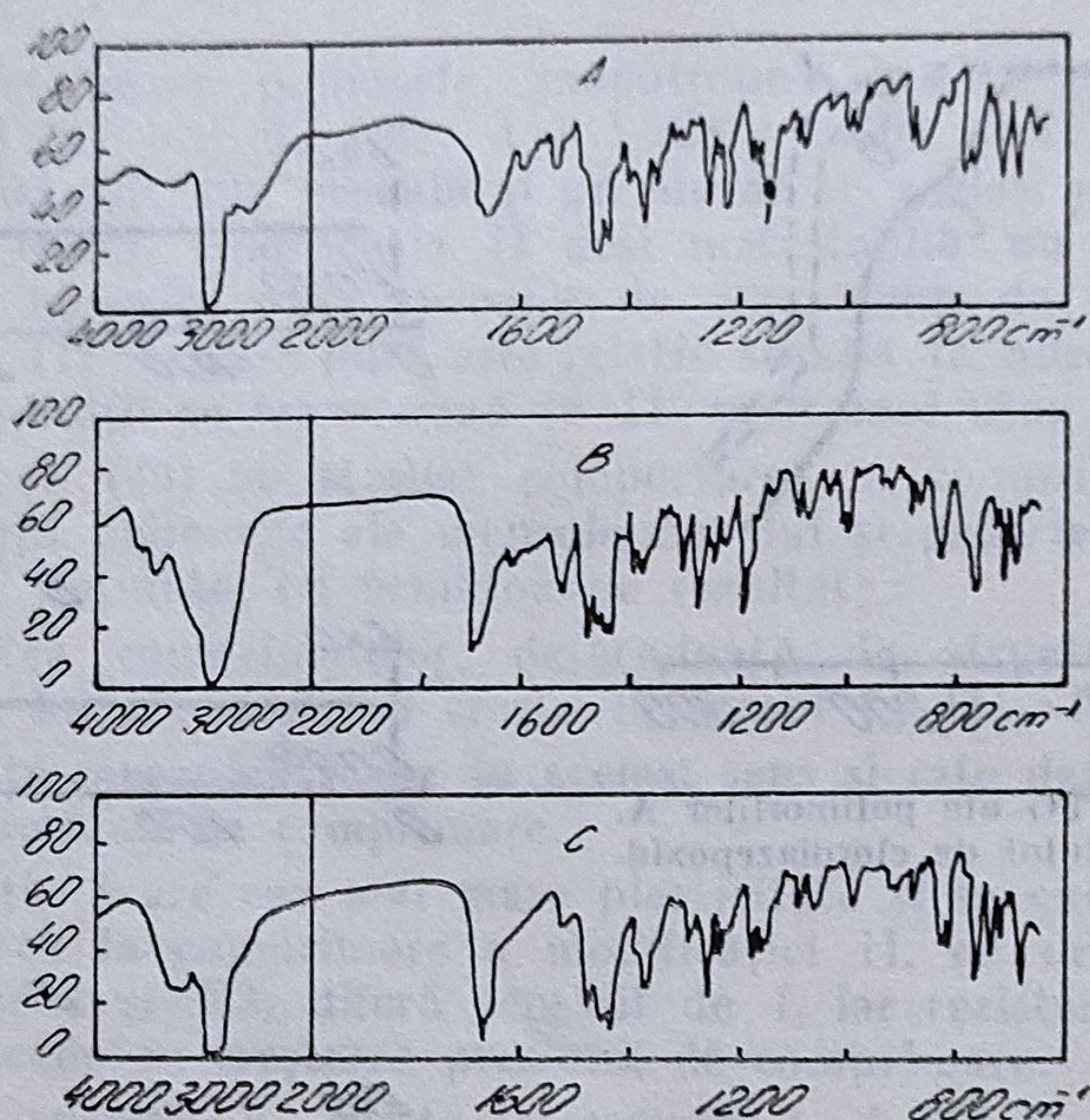


Fig. 4.97. Spectrul IR al formelor polimorfe A, B și C ale clorhidratului de clordiazepoxid.

În ceea ce privește spectrele IR (fig. 4.97), se observă deplasări semnificative la cele trei modificatii în regiunea spectrală 1700 cm^{-1} la forma B, 1687 cm^{-1} la forma C și 1670 cm^{-1} la forma A. Deplasări analoage au fost observate de către Cleverley și Williams în studiul polimorfismului acizilor barbiturici, care sugerează o modificare însemnată în regiunea grupării carbonil, produsă de o rearanjare a moleculelor în rețea, însoțită de modificări în simetria moleculară. De altfel prin cercetări de RMS, în funcție de temperatură, s-au pus în evidență la derivați benzodiazepinici structuri caracteristice în formă de semibaie și scaun (252, 24).

Prin uscare modificatiile B și C nu s-au putut transforma în forma A. Modificatia B este considerată de autori ca un intermediar nestabil la formarea hidratului, deoarece se transformă în condiții de umiditate relativă de 60% în modificatia C, doar la îndepărtarea prin uscare a moleculei de apă.

Modificatia polimorfă C a clorhidratului de clordiazepoxid este mai higroscopică decât cea B și fixează cu ușurință molecule de apă de cristalizare în condiții normale de păstrare.

Datele termice au confirmat rezultatele obținute de autori la încălzire și uscare. Astfel analiza TG (fig. 4.98) a hidratului indică o pierdere de aproximativ 5% apă înainte de descompunere, în timp ce modificarea polimorfă B, prezintă o pierdere treptată în greutate în întregul interval de încălzire. Termograma modificăției polimorfe A nu indică nici o pierdere evidentă.

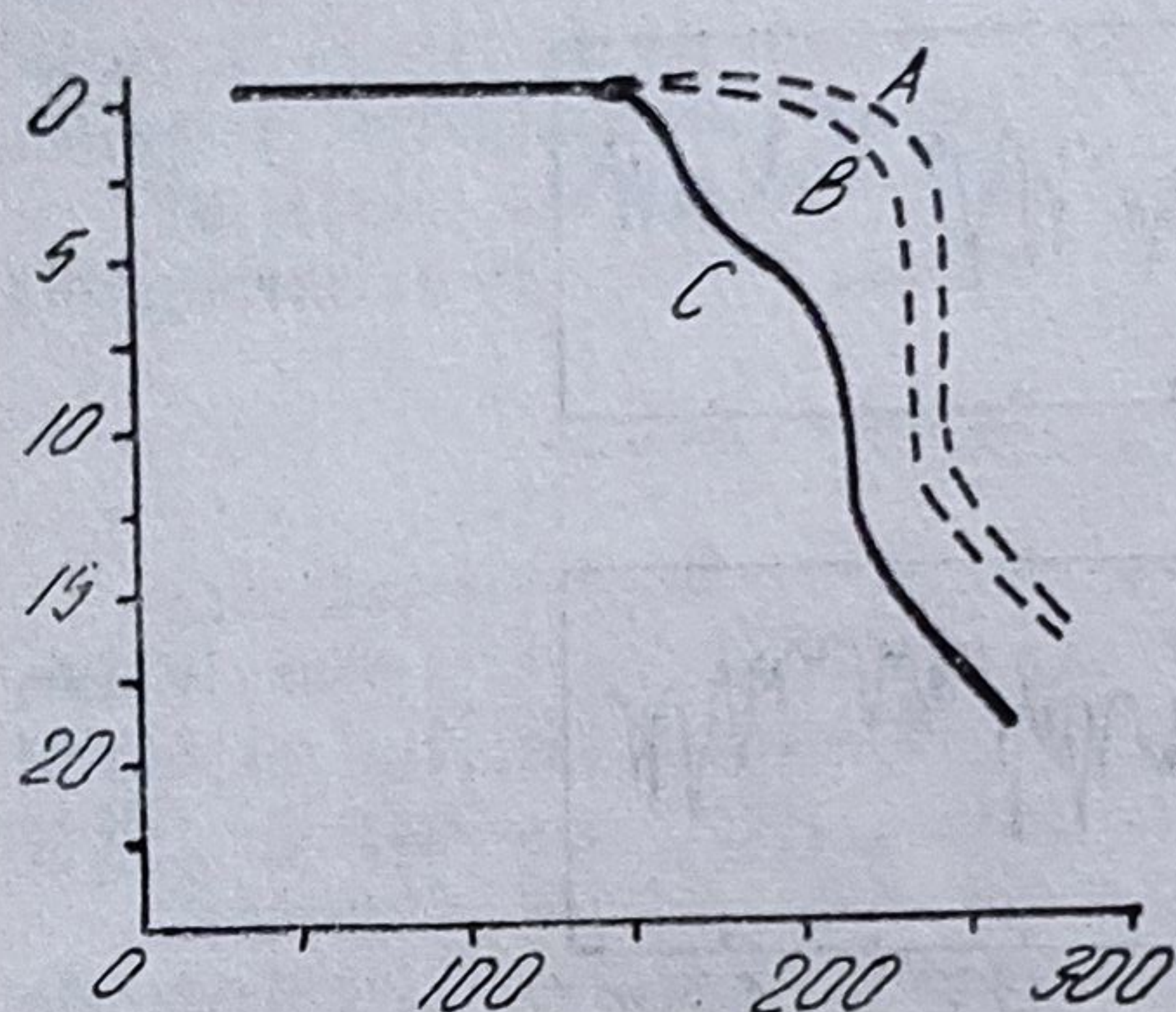


Fig. 4.98. Curbele TG ale polimorfilor A, B și C a clorhidratului de clordiazepoxid.

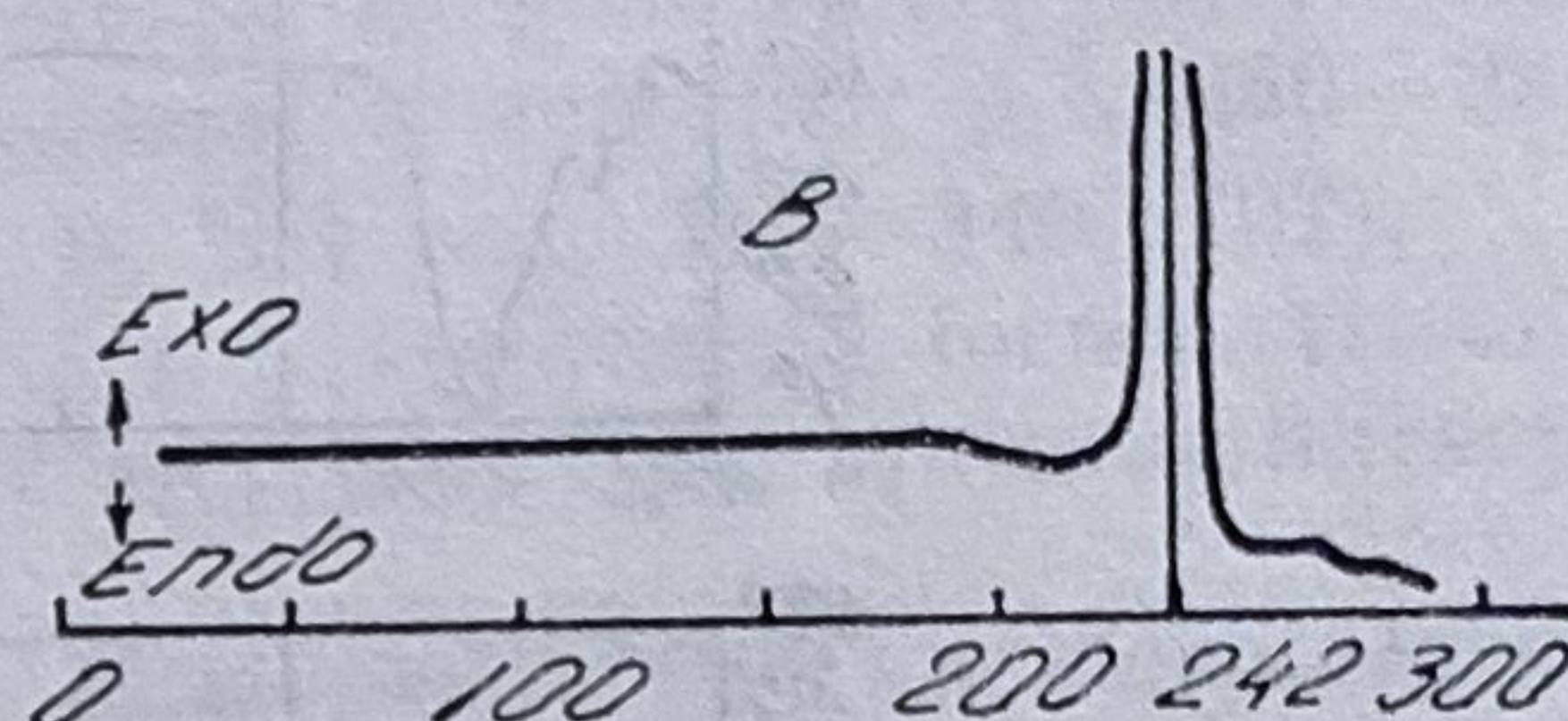
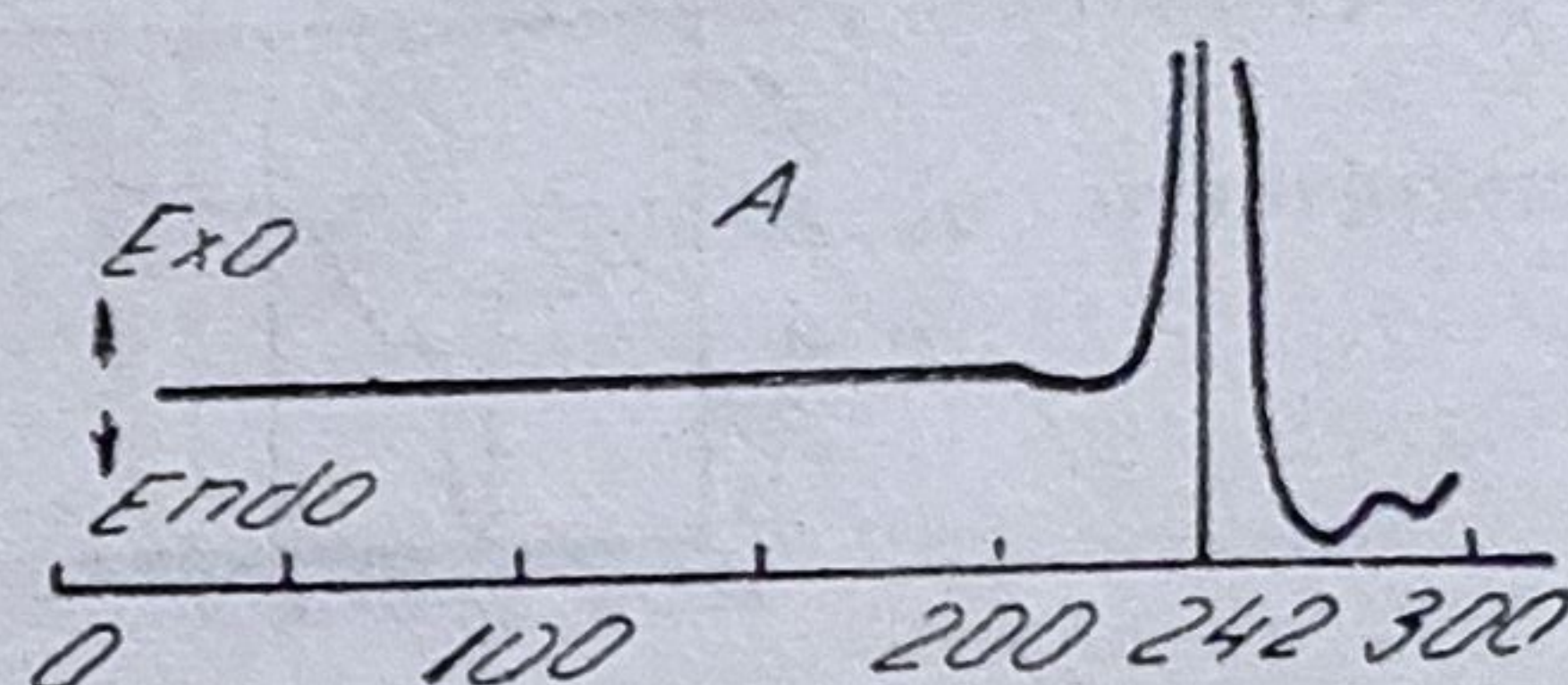


Fig. 4.99. Curbele DTA ale polimorfilor A, B și C ai clorhidratului de clordiazepoxid.

Analiza termică diferențială (fig. 4.99) a modificațiilor polimorfe C și B indică prezența unor endoterme largi caracteristice prin sintetizare și volatilizare sau volatilizarea apei înainte de descompunere; n-au fost observate exoterme care să indice tranziții în cristal.

4.2.12.3. Medazepamul

Medazepamul, Nobrium sau 7-Cloro-dihidro 2-3-metil-1-fenil-5-1 H di-benzol-4-diazepina este o pulbere cristalină, slab gălbuie, cu gust amar, solubilă în apă și etanol, p.t. 95—97°; picratul p.t. 205—210°; flavinatul p.t. 98—100°; E (1 cm, 1%) în metanol 231 (770), în 0,1 N HCl 253 (840) nm. După recristalizare prezintă aspecte cristaline diferite de sferuliți, cu p.t. 99,0 și prisme cu p.t. 100°. Temperatura de topire a eutecticului cu benzil 65,5° și cu acetanilidă 81,5° (59).

Medazepamul formează două forme polimorfe: forma I, cristale prismatice, cu p.t. 100° și forma II, sferuliți cu p.t. 99,0°; forma comercială corespunde modificăției I. Viteza de încălzire influențează p.t. (59).

4.2.12.4. Meprobamatul

Meprobamatul, Meprotran, Aneural, Miltown sau Di(carbamoil oximetil)-2-2-pentanul este o pulbere albă, cu miros caracteristic, gust amar, p.t. 103–107°C, solubilă în apă 1/300, în alcool 1/7, acetonă 1/10, eter 1/70 și cloroform 1/200 (106). Diacetil derivatul p.t. 124–128°C, xanthidral derivatul p.t. 180°C.

Prezintă trei forme polimorfe, monotrope: I p.t. 102–105°; $d = 1,247 \pm 0,003$; II p.t. 97–99°, $d = 1,228 \pm 0,003$ și III p.t. 94–96°C, $d = 1,182 \pm 0,003$ (67, 49), precum și un hidrat cu același p.t. ca și I dar cu $d = 1,255 \pm 0,003$. Modificația II deși metastabilă nu se transformă complet nici la încălzire pînă aproape de p.t., timp de mai multe zile (49). Modificația III în stare pură este relativ stabilă în absența umidității în prezența umidității se transformă în II, mult mai ușor în soluție (49).

Burger și col. (49) au studiat comportarea la comprimare directă a celor 3 modificații polimorfe ale meprobamatului și proprietățile mecanice a comprimatelor obținute, cu următoarele rezultate:

- Porozitatea comprimatelor, determinată de structura cristalelor, respectă ecuația lui Kawakita și crește în sensul I→III→II.

- Rezistența mecanică scade în același sens și este dependentă linear de logaritmul presiunii de comprimare.

- Modificația I are cea mai mare plasticitate și se comprimă cel mai ușor; comportarea la comprimare a modificației II, cu densitate și p.t. intermediar între I și III, diferă sensibil de I, iar rezistența mecanică a comprimatelor scade cu creșterea presiunii de comprimare.

- Volumul specific V_H crește în ordinea I→I hidrat →III, fiind în concordanță cu scăderea plasticității.

- Modificațiile polimorfe ale meprobamatului constituiesc un exemplu de substanță polimorfă la care modificațiile cele mai stabile, mai dense și cu p.t. mai ridicat, se comprimă mai ușor (cap. 2.2). Această comportare contrară celor 4 reguli termodinamice (cap. 2.2) se explică prin aceea că particulele formei I și hidratului sînt formate din agregate care se dezagregă la presare, iar forma III, deși are o densitate mai scăzută, conține cele mai puternice legături de hidrogen (49).

- Rezistența mecanică a comprimatelor formei III este inferioară formelor I și II; cea a formei II crește cu presiunea.

4.2.12.5. Fenotiazinele

Derivații fenotiazinici medicamentoși au fost introduși în terapeutică încă din 1947, prin compusul prometazin (fenergan), iar în 1950 clorpromazina. Au o acțiune neuroleptică, antihistaminică sau antiparkinsoniană.

În teza sa de doctorat „Etude cristallographique des dérivés de la phénothiasine d'intérêt pharmacologique”, Marsan (198) a efectuat un studiu aprofundat asupra structurii cristaline și structurii moleculare comparate a unor derivați fenotiazinici medicamentoși precum și relația structură-activitate biologică, cu ajutorul metodei H.M.O. (Hückel Molecular Orbitals) și L.E.M.O. (Lever Erupty Molecular Orbital).

Astfel clorhidratul de prometazină (Fenergan-ul), grup spațial $P_{21/c}$ are următoarele dimensiuni ale celulei elementare :

$a = 15,712 \pm 0,005 \text{ Å}$; $b = 8,344 \pm 0,03$; $c = 15,698 \pm 0,5$; $\beta = 123,5 \pm 0,3^\circ$, (număr de molecule pe celulă elementară) $Z = 4$; $V = 1\,716,1 \text{ Å}^3$.

Clorhidratul de clorpromazină (Largactil) prezintă trei forme polimorfe I, II, III. Forma I, cu dimensiunile celulei elementare : $a = 5,662 \pm 0,003 \text{ Å}$; $b = 28,440 \pm 0,02 \text{ Å}$; $c = 11,435 \pm 0,005 \text{ Å}$; $\beta = 98,6^\circ$; grup spațial $P_{21/c}$, $Z = 4$, $V = 1\,921 \text{ Å}^3$, este stabilă între $147-201^\circ$; la temperatura ordinară stabilitatea ei este nelimitată.

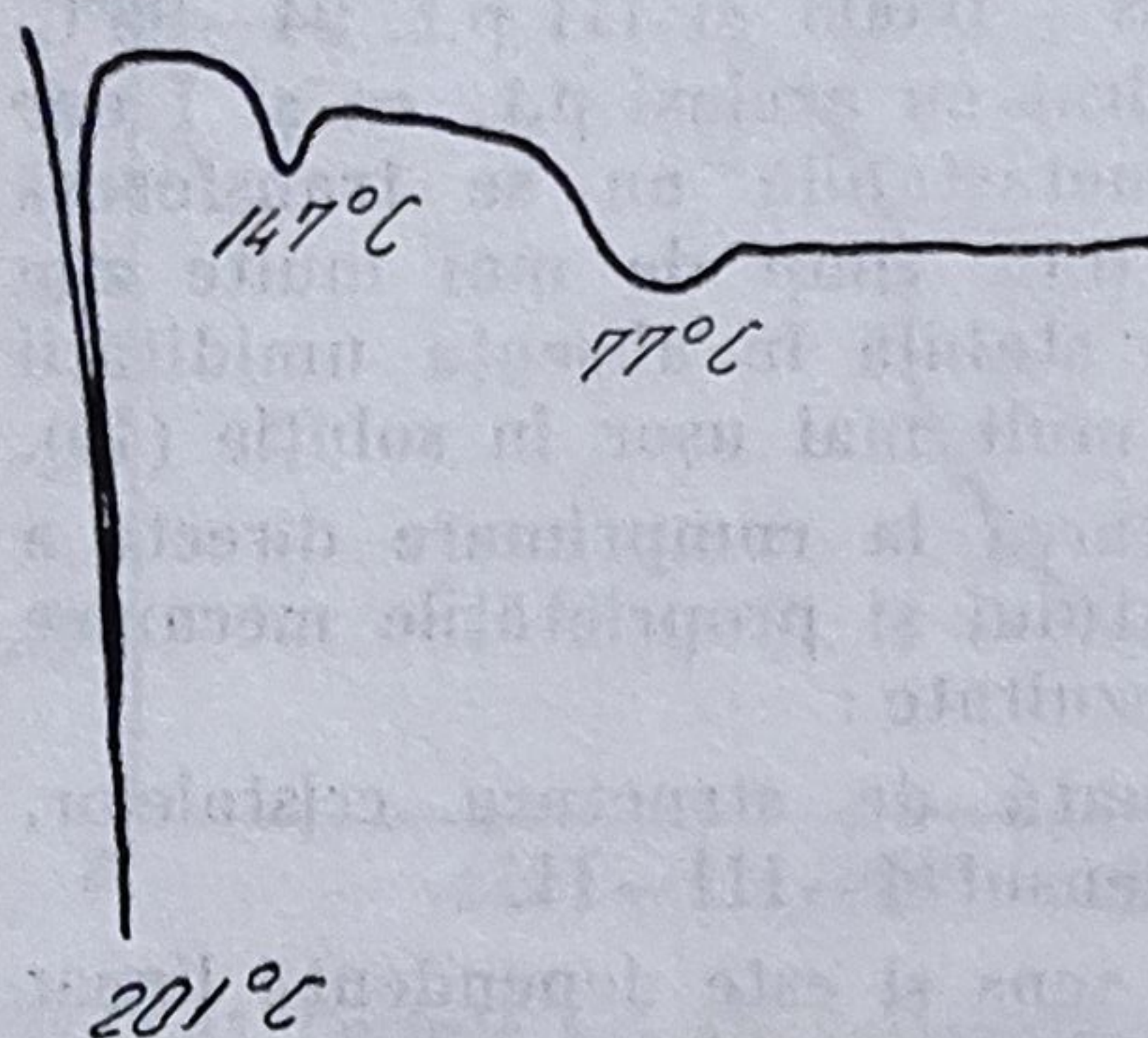


Fig. 4.100. Curba ADT a clorhidratului de clorpromazină.

Forma polimorfă II, cristale triclinice, obținute prin evaporare lentă dintr-o soluție în pentacloretan, este stabilă între $77-147^\circ\text{C}$.

Forma polimorfă II, monoclinică, $P_{21/c}$ cu 8 molecule pe celulă elementară, are următorii parametrii cristalografici : $a = 11,96 \text{ Å}$; $b = 31,77 \text{ Å}$; $c = 9,84 \text{ Å}$; $\beta = 98,9^\circ$ este stabilă sub 77°C .

Comportarea termică a clorhidratului de clorpromazină a fost studiat și de Chauvet (59) determinându-i entalpia de topire, $\Delta H_g = 6\,828 \text{ cal/mol}^{-1}$ (fig. 4.100).

Picratul de clorpromazină, utilizat de Ph. Nord. în scop analitic, prezintă două forme polimorfe.

4.2.12.6. Azaperona și fluanisona

Sînt substanțe medicamentoase derivați ai butirofenonei cu acțiune neuroleptică care prezintă două, respectiv trei forme polimorfe (301).

Forma I a azaperonei, se obține prin evaporarea lentă a unor soluții în piridină, metanol, dioxan, acetonă, la temperatură ordinară sau prin acțiunea unor șocuri termice la răcirea puternică a topiturii ; are p.t. $92-94^\circ$ și este stabilă.

Forma II se obține prin evaporarea lentă a unei soluții în dioxan ; este foarte nestabilă în timp și are p.t. $70-73^\circ$.

Spectrele lor IR se deosebesc net, mai ales din cauza nucleului piridinic, grupărilor metilenice și legăturii C—F.

După Borka și Valdimarsdottir (28), forma I constituie produsul comercial, stabil, cu p.t. $92-94^\circ$ iar forma II, nestabilă, se obține prin cristalizarea din topituri și are p.t. 74° . După 6 ore suferă o transformare solid-solid, transformându-se în forma I. Viteza de transformare crește cu temperatura, avînd loc după 3 ore la 40° și 5 minute la 70° .

Formele I și III ale fluanisonei au fost obținute prin evaporarea lentă, la temperatura ordinară, a unei soluții în acetonă, respectiv piridină, iar

forma II, prin metoda șocurilor termice. Se topesc în intervalul de temperatură 75—76° (F_I), 69—72° (F_{II}) și 49—52° (F_{III}) și prezintă următoarele valori ale căldurii latente de topire: ΔH , în $\text{kJ} \cdot \mu^{-1}$ 27,34; 31,06; respectiv 15,72; forma II se transformă reversibil în forma I.

Spectrele IR a celor trei forme se deosebesc semnificativ, la fel spectrele de difracție a razelor X, prin poziția și intensitatea.

Diferențele de stabilitate, forma II a azaperonei foarte nestabilă în timp, comparativ cu formele II și III ale fluanisonei, relativ stabile, sînt explicate de autori (301) prin natura legăturii C (sp^2)-N- (sp^2) între nucleul piperazinic și substituentul său aromatic sau heteroatomic.

4.2.12.7. Imipramina clorhidrat

Clorhidratul de propanamin-5-dihidro-10, 11-N, N dimetil-5-diben [b, f] azepina, Imipramin, Tofranil este o pulbere albă, cristalină, incoloră, solubilă în apă și solvenți polari, p.t. 171—175°, picratul p.t. 140°; oxalatul p.t. 160—162°; E (1 cm, 1%) în 0,1 N H_2SO_4 251 (238) nm; p.t. eutectic cu salofen: 124° și cu benzanilidă 109°.

Examenul termomicroscopic și analiza colorimetrică diferențială (DSC) indică existența a trei forme polimorfe. Forma I, sferuliți cu p.t. 157°, la temperatura de recrystalizare de 70°; forma II, coloane, p.t. 162°, la temperatura de recrystalizare 156° și forma III, prisme, cu p.t. 171,8°, la temperatura de recrystalizare 160° (59).

4.2.12.8. Clomipramină clorhidrat

Clorhidratul de cloro-3-aminopropil-5-dihidro-10,11-5H-dibenz [b, f] azepina, sau Clomipramin, Anafranil, este o pulbere microcristalină, incoloră, solubilă în apă și solvenți polari; p.t. 191—194°; E(1 cm, 1%) în 0,1 N HCl, 249 (335) nm; p.t. eutectic cu salofen: 140,5° iar cu diciandiamidă: 118,2°.

Examenul termomicroscopic și analiza colorimetrică diferențială (DSC) indică existența a trei forme polimorfe: forma I, prisme alungite cu p.t. 191,5°; forma II, sferuliți, cu p.t. 178,1° la temperatură de recrystalizare de 70° și forma III, tije largi colorate, cu p.t. 187,7° la temperatura de răcire de 168° (59).

4.2.12.9. Amitriptilină clorhidrat

Clorhidratul de dihidro-10,11-5-dibenzo [a, d] cicloheptiliden 5-N,N dimetilpropilamina, Amitriptylin, Laroxyl, Saroten, Tryptizol este o substanță microcristalină, incoloră, solubilă în apă și solvenți polari; p.t. 194—199°, picratul p.t. 143—146°; E(1 cm, 1%) în 0,1 N H_2SO_4 , 240 (500) nm, în etanol: 242(260) nm; p.t. eutectic cu salofen 132,5°, iar cu diciandiamidă 99—105° (59). Formează două forme polimorfe: cristale rombice cu p.t. 171°, la o temperatură de răcire de 122° și sferuliți cu p.t. 193,2°, la o temperatură de răcire de 124,3° (59).

4.2.13. Analgezice

4.2.13.1. Acidul acetilsalicilic

Acidul acetilosalicilic (AAS), sintetizat încă din 1898 de către F. Hoffmann și introdus în terapeutică sub denumirea de *aspirină*, de către firma Bayer în 1899, este oficial în toate farmacopeele și constituie preparatul de automedicație cel mai utilizat în lume. Se prezintă în cristale aciculare, incolore, sau pulbere cristalină, fără miros sau cu slab miros de acid acetic, gust slab acid, greu solubilă în apă (1 : 300), solubilă în 5 p. alcool și 20 p. eter, 17 p. cloroform, cu p.t. 134—137°C. Are o acțiune analgezică, antipiretică, antiinflamatoare și antireumatismală (107, 106).

Michel și colab. (213) au arătat încă din 1967 că probele comerciale de aspirină prezintă solubilități diferite.

În 1968 Tawashi (279) a observat, pentru prima dată, existența a două forme polimorfe de aspirină; o formă stabilă (I), cu p.t. 143°, obținută prin cristalizare din alcool de 95° și o formă II, mai puțin solubilă, cu p.t. 123—124°, obținută prin recristalizare sub formă de sferuliți din n-hexan. În soluție modificarea polimorfă II instabilă termodinamic se transformă în modificarea I, stabilă; sub influența ultrasunetelor, această transformare are loc în câteva minute.

Modificarea polimorfă II are o solubilitate superioară modificării I; viteza de dizolvare, determinată pe un monocristal, variază după diferite axe în cristal.

Administrată intern, forma polimorfă II a aspirinei produce o concentrație de două ori mai mare în plasmă.

Diferențele dintre cele două modificări polimorfe ale aspirinei se mențin și în soluție de dimetilformamidă, așa cum au arătat în 1971, Kildsig și colab. (145).

Relația termodinamică dintre cele două forme polimorfe ale aspirinei a fost studiată de către Tawashi (279) cu ajutorul analizei termogravimetrice (TGA) și al analizei termodiferențiale (TDA), utilizând probe de 10 mg aspirină, cu regim de încălzire 4°/min și material de referință Al_2O_3 . Din figura 4.101 se observă o comportare diferită a celor două modificări polimorfe. Prin compararea suprafeței și formei picului curbei DTA a celor două forme cu cea a acidului benzoic, studiat în aceleași condiții, s-a calculat căldura lor de topire, care este de 29,1 cal/g pentru forma I și 36,9 cal/g pentru forma II.

Determinând concentrația sanguină a salicilatului de sodiu, cu ajutorul metodei Trinder (1962), după ingerarea orală a 600 mg a celor două forme polimorfe de aspirină și reprezentând grafic pe curbe concentrație-timp, rezultatele obținute, ca în figura 4.102. Tawashi (279) a observat că în aceeași perioadă de timp, concentrația în salicilat a formei polimorfe II a aspirinei, crește peste 70% comparativ cu forma I. Datele obținute corespund cu prevederile bazate pe solubilitate și cu diferențele găsite prin analiza termică.

Summers și colab. (270), utilizând calorimetria diferențială, determinarea p.t. și a densității cristalelor, au descris 6 forme polimorfe ale acidului acetilsalicilic, obținute prin cristalizare din diferiți solvenți organici sau sublimare în anumite condiții; ele diferă între ele prin unele constante

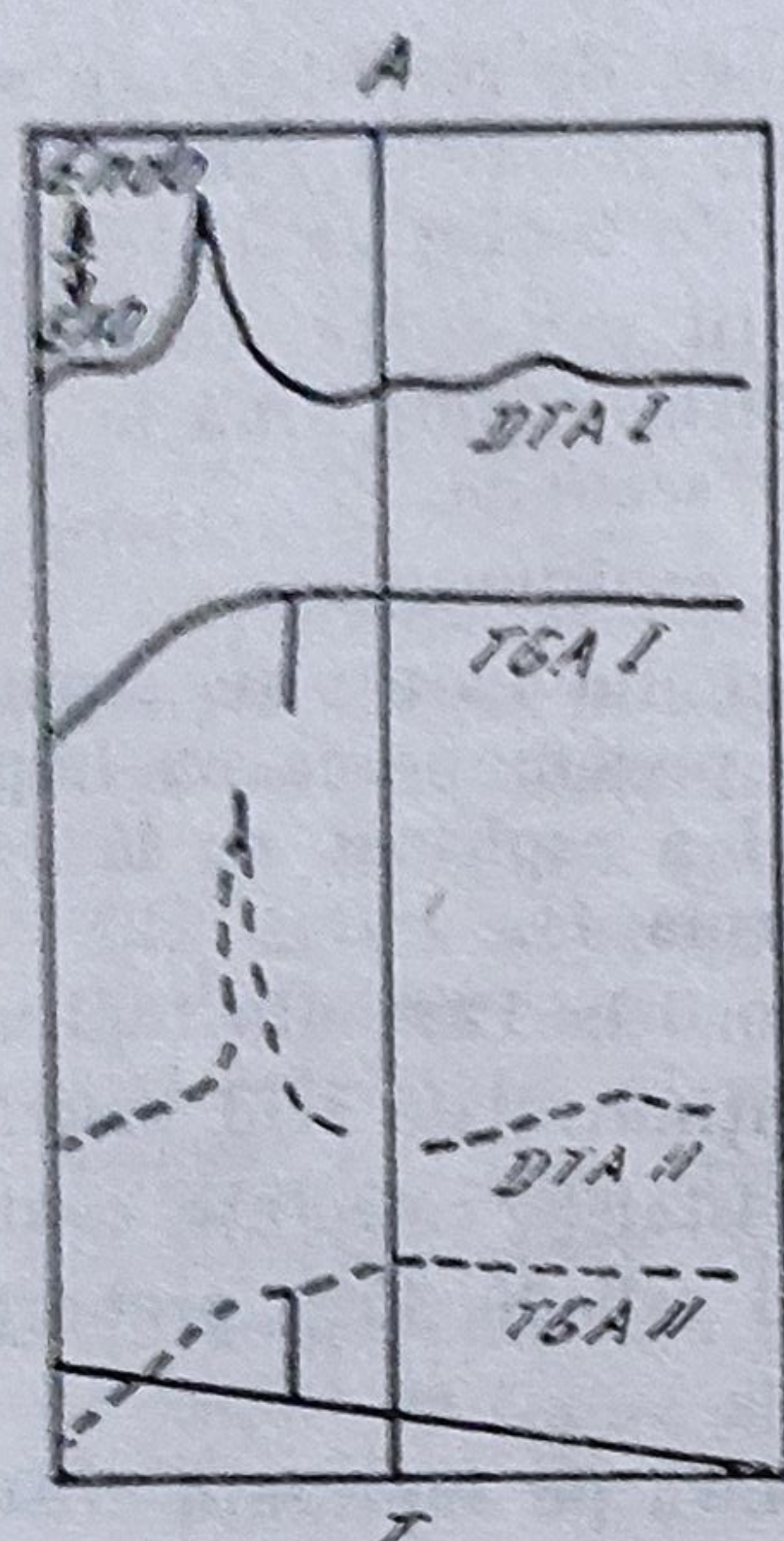


Fig. 4.101. Curbe DTA și TGA ale aspirinei I, II.

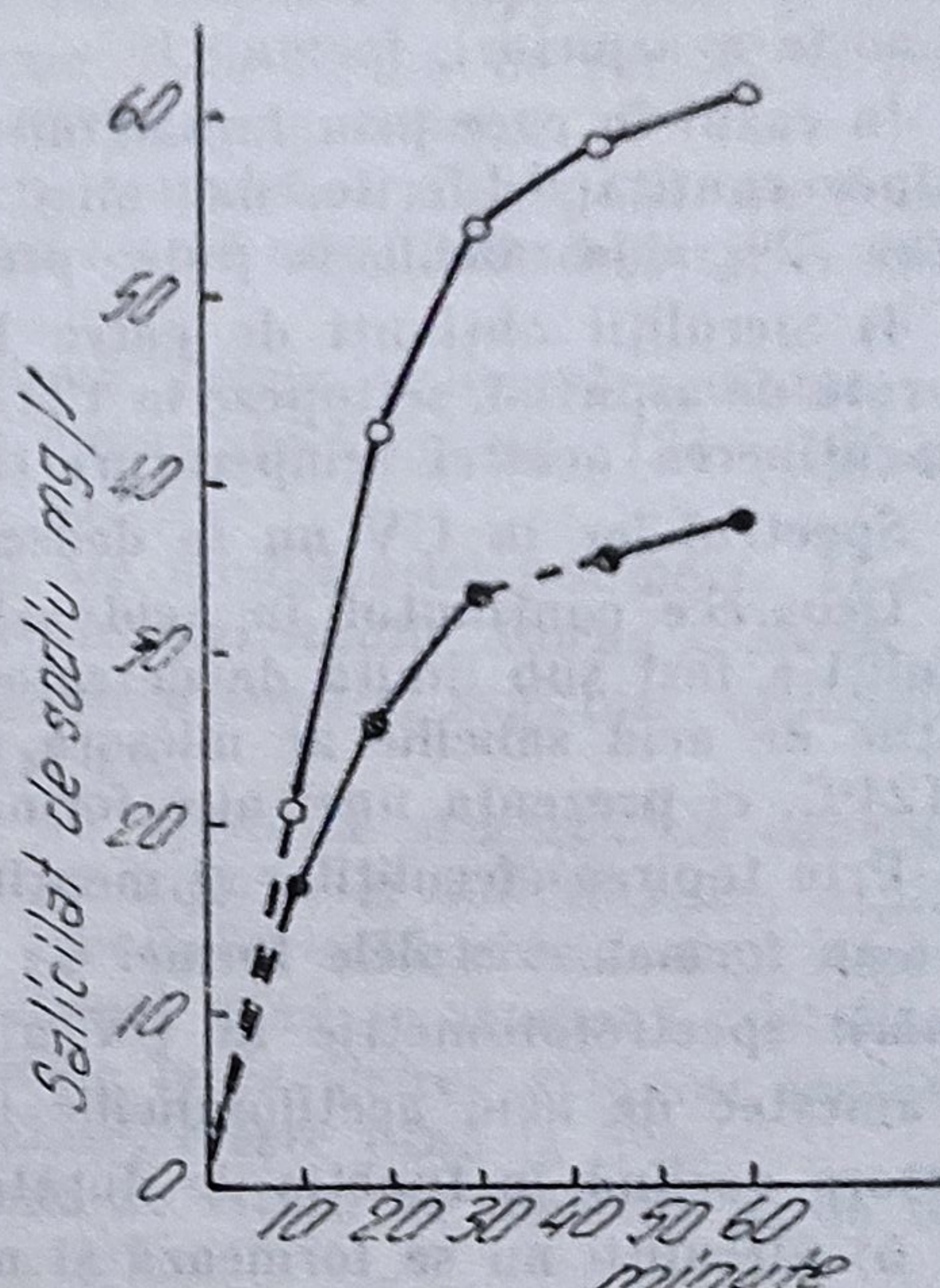


Fig. 4.102. Concentrația serică de salicilat de sodiu, după administrare orală de AAS I și II.

fizice, așa cum se poate urmări în tabelul 4.38, cît și prin mici deosebiri în spectrele lor de difracție la raze X, dovadă a existenței polimorfismului după Pfeiffer (1971).

Ținînd seama de unele observații experimentale, Pfeiffer presupune că polimorfismul aspirinei s-ar putea explica pe baza diferenței de mărime a cristalelor, a imperfecțiunilor și deformărilor de rețea Michell și alții (213) atribuie și ei polimorfismul aspirinei defectelor de rețea.

Tabelul 4.38

Forme polimorfe ale AAS (270)

Condiții de obținere	Forma polimorfă	p.t. °C		
		°C ^x	DSC	Densitate, g/ml la 20°
Recristalizare lentă din alcool 96% la 20°	I	133	135	1,40
Recristalizare lentă din n-hexan, la 0°	II	128	129	1,50
Recristalizare lentă din n-hexan, la 20°	II+III	124 (II) 115 (III)	123 (II) 114 (III)	
Recristalizare lentă din n-octan, la 20°	IV	123	121	1,36
Recristalizare lentă din n-octan, la 0°	IV+V	118 (IV) 100 (V)	119 (IV) 100 (V)	
Sublimare sub presiune scăzută	VI	110	100	1,39

3) Acidul acetilosalicilic recristalizat, după diferite metode, conține până la 2,4% acid salicilic. Acest conținut micșorează p.t. al acidului acetilosalicilic cu 1—2°C.

Prezența sferulițelor și acelor mici cu p.t. reproductibil de 124—125°C, constituie un indiciu deosebit de însemnat al existenței unei alte forme polimorfe a aspirinei, forma II.

În cazul în care prin îmbătrânire sau prin metoda de recristalizare s-ar produce cantități diferite, dar mici de acid salicilic, numai în conținut de 17 sau 72% acid salicilic ar putea produce un punct de topire de 124—125°.

4) Sferuliții obținuți de către Borka din soluții proaspete, filtrate și saturate de aspirină, se topesc la 124—126° prin încălzire rapidă până la 126° și menținerea acestei temperaturi timp de 20—30 secunde.

Spectrul lor în UV nu se deosebește de cel al aspirinei pure.

Deoarece conținutul în acid salicilic al soluției din care s-au separat sferuliți a fost sub limita de detectare, Borka (30), presupune că nu impuritățile de acid salicilic ar micșora p.t. al formei I a aspirinei, de la 143° la 124°C, ci prezența unei alte forme polimorfe, forma II.

Prin topirea sferulițelor și menținerea temperaturii la 125°, din topitură nu s-au format cristalele formei I; din contră conținutul de acid salicilic urmărit spectrofotometric în UV a crescut, iar cristalele colectate conțin un amestec de acid acetilosalicilic 65% și de acid salicilic 35%, proporția acestora variind în funcție de durata încălzirii.

5) Sferuliții nu se formează și nici nu se dezvoltă pe suprafața cristalelor mari ale acidului acetilosalicilic izolate prin cristalizare dintr-o soluție etanolică. Formarea lor directă a fost observată și pe discuri de clorură de sodiu la confecționarea comprimatelor pentru determinarea spectrelor IR, care sînt identice cu cele ale formei I.

Determinarea spectrelor de raze X a cristalelor formei II a aspirinei, nu a putut fi realizată, pînă în prezent, din cauza instabilității lor.

Ținînd seama de datele atît de contradictorii privind polimorfismul aspirinei, Clements și colab. (68) au efectuat un studiu cristalografic, utilizînd difracția razelor X asupra 13 eșantioane comerciale de aspirină, produsă de diferite case de medicamente, inclusiv aspirina Bayer. Toate eșantioanele studiate prezintă spectre identice, aspirina cristalizează într-un singur sistem, cel monoclinic; unghiurile și distanțele interatomice ale moleculei corespund cu cele determinate de către Wheatley (288), ceea ce a determinat pe autorii citați să atribuie diferențele de comportare ale aspirinei altor parametrii.

4.2.13.2. Acidul flufenamic

Acidul N-(α , α , α -trifluor-m-tolil) antranilic sau acidul flufenamic (Arief) a fost izolat din alcool 50% sub formă de cristale aciculare, cu p.t. 127—130° și 134—136°, greu solubile în apă, solubile în solvenți organici. E(1 cm, 1%),

Valorile diferite ale pK_a , 8,99 pentru polimorful I și 9,19 pentru polimorful II, sînt atribuite de autori unor diferențe în legăturile de hidrogen intra- și intermoleculare existente în soluția celor doi polimorfi.

Saias (250) admite existența a două forme polimorfe ale aspirinei dintre care numai polimorful stabil este utilizat, deși este mai puțin activ, iar Bishop (23) trei forme polimorfe: forma I în formă de rozete, forma II în ace sau bastoane și forma III sau cristale monoclinice.

Ținînd seama de punctele de vedere contradictorii expuse, după care:

— aspirina se întîlnește sub o singură formă cristalină, deci nu formează modificății polimorfe:

— aspirina formează cel puțin două forme polimorfe dintre care forma II, sub formă de sferuliți, este metastabilă cu p.t. 124–125° și se transformă în forma I, stabilă, cu p.t. 132°C;

— cristalele sub formă de sferuliți ale modificăției polimorfe II a aspirinei, s-ar forma pe suprafața cristalelor forme stabile, Borka și colab. (30) au efectuat un studiu complex asupra polimorfismului aspirinei, utilizînd ca metodă de cercetare spectroscopia UV și IR.

Din datele experimentale obținute au ajuns la următoarele concluzii:

1) În urma unor procese termice ca topirea și solidificarea, aspirina nu mai este pură, ci conține în mod inevitabil acid salicilic fapt deosebit de important care trebuie reținut, atunci cînd se studiază cristalizarea ei din topitură. Conținutul în acid salicilic la încălzirea acidului acetilsalicilic în tuburi capilare deschise sau închise, crește pînă la 8%.

Punctul de topire al aspirinei depinde de viteza de încălzire și de temperatura inițială (fig. 4.103).

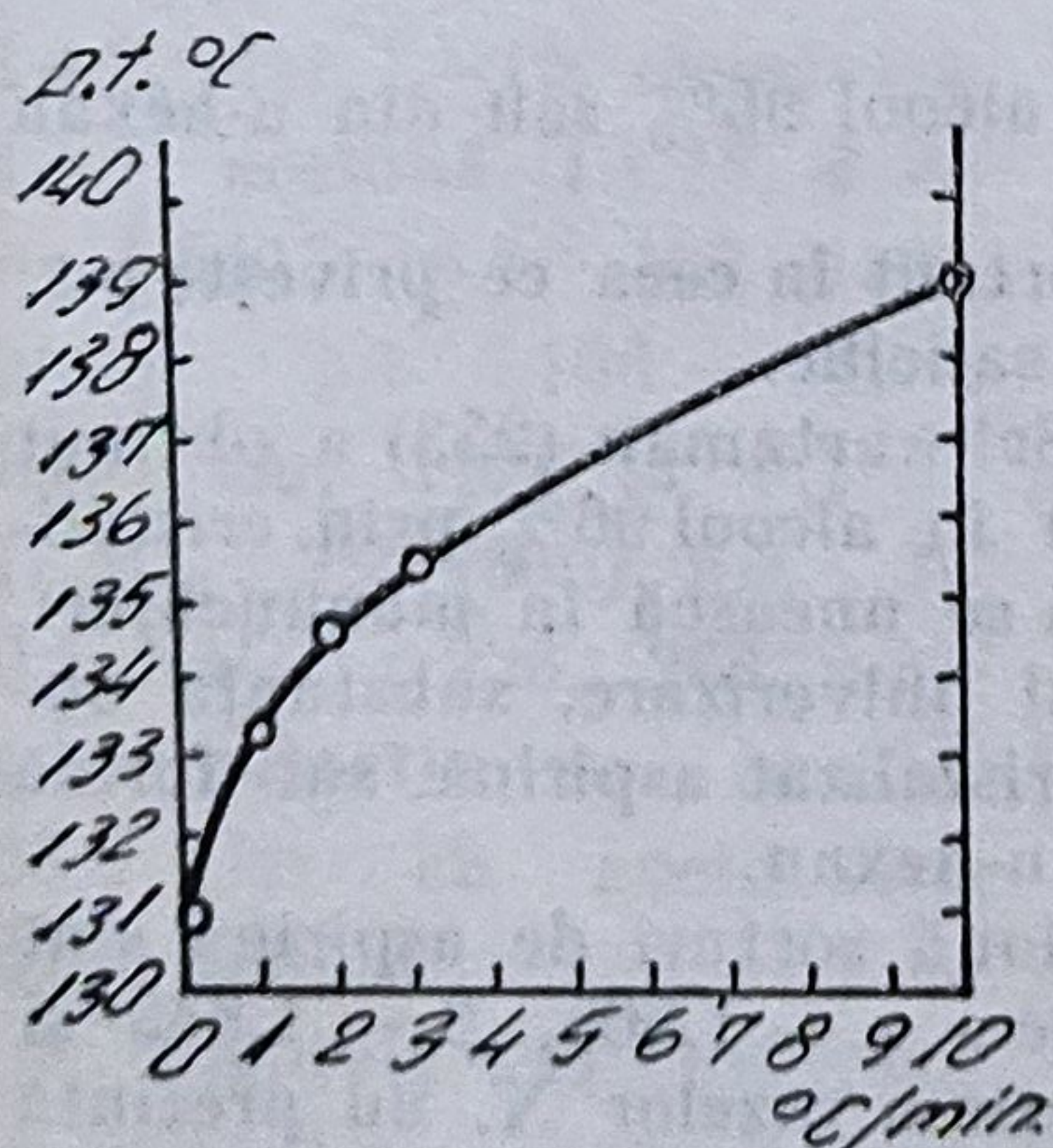


Fig. 4.103. Creșterea p.t. a AAS în funcție de temperatura de încălzire (temperatură inițială 130°C).

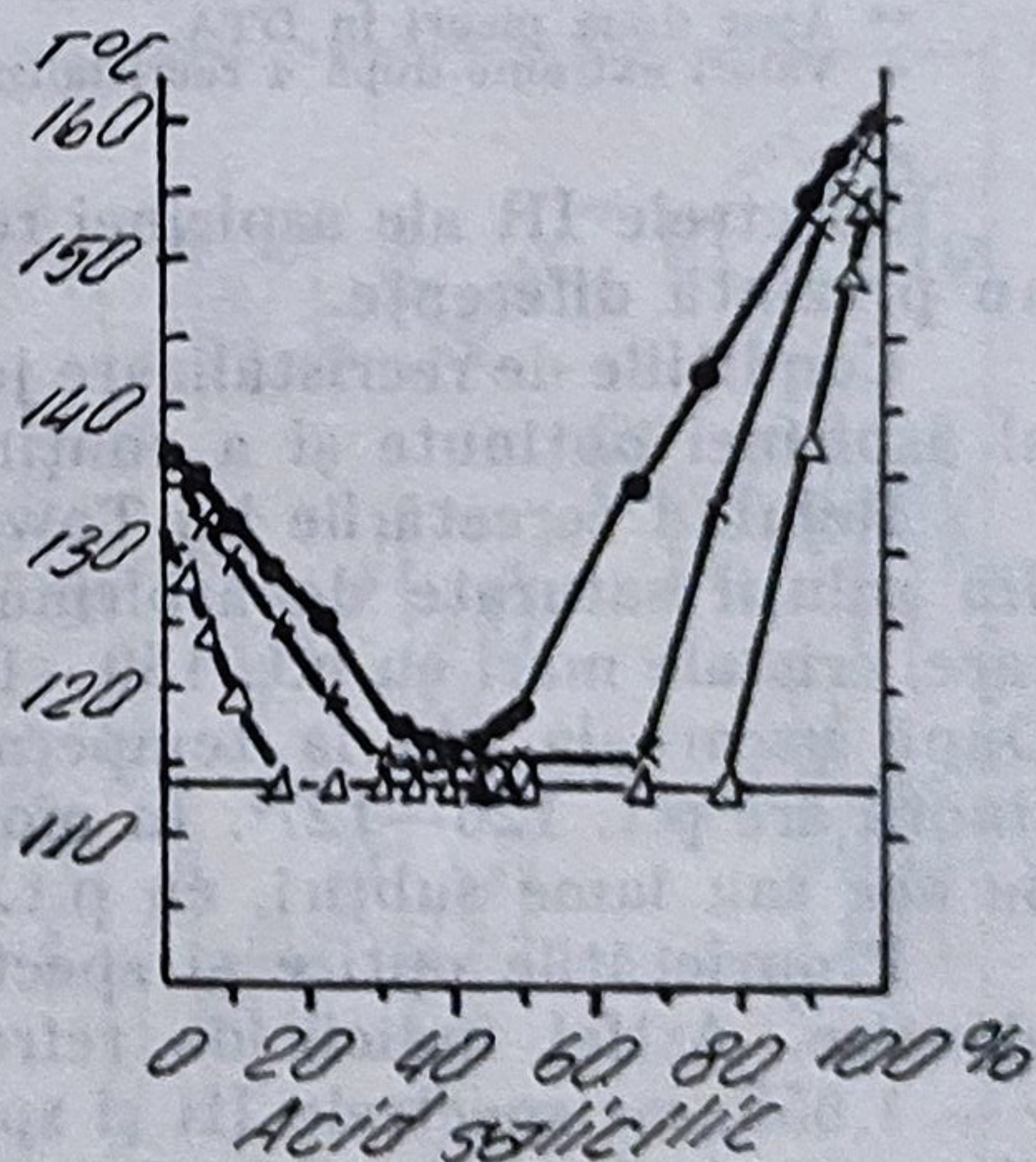


Fig. 4.104. Diagrama de fază a unui amestec binar AAS-AS, 0-0 și limita superioară și inferioară a p.t.; x = p.t.

2) Cantități diferite de acid salicilic în acidul acetilsalicilic micșorează punctul de topire al acestuia spre un p.t. eutectic de 115–116°; amestecul eutectic conține aproximativ 40% acid salicilic și 60% acid acetilsalicilic (fig. 4.104).

Folosind procedeele lui Tawashi și Summers, alți autori au indicat prezența acidului salicilic la dizolvarea aspirinei în solvanți neapoși. Astfel prin recristalizarea aspirinei din alcool 96% sau dintr-o soluție saturată la 68° în n-hexan, cât și prin sublimare sub presiune, Mulley și colab. (224) au indicat prezența acidului salicilic în cantitățile menționate în tabelul 4.39.

Tabelul 4.39

Prezența AS în AAS				
Condiții de obținere	Acid salicilic, % p.t. °C			
	A	B	DTA	DSC*
Recristalizare din alcool 96% la 20°	0,10	0,05	141	135
Recristalizare din soluție saturată la 68° în n-hexan*				
după 14 ore la 20° (+)	0,4—1,4	0,4—1,0	135,3—138,6	—
după 14 ore la 0° (+)	0,5—2,4	0,5—2,3	134,0—138,6	—
Recristalizare lentă din n-hexan, la 20° (+)	0,5—1,0	0,8—1,0	126—132	123 ; 114
Recristalizare lentă din n-hexan, la 0° (+)	0,4—2,0	0,4—2,1	128—136	129
Aspirină sublimată sub presiune (mmHg):				Aspirină sublimată în vid p.t. 108°
12	60,0	65,0	115	
1,6	23,9	24,3	115 ; 127**	
0,8	17,7	16,9	114 ; 130**	
0,05	1,3	2,0	136,6	

A = metoda raporturilor extincțiilor în alcool absolut.

B = testul de culoare după Farmacopeea Britanică, la 530 nm.

* Valori obținute după Summers.

** Apar două picuri în DTA.

+ Valori extreme după 4 recristalizări din n-hexan.

Spectrele IR ale aspirinei recristalizate din alcool 96% sau din n-hexan nu prezintă diferențe.

Condițiile de recristalizare joacă un rol important în ceea ce privește p.t. al aspirinei obținute și a conținutului de acid salicilic.

Reluând cercetările lui Tawashi (1968), C. Schwartzman (253) a obținut din soluții saturate de aspirină (Merck-U.S.P.) în alcool 96% prin cristalizare, cristale mari cu p.t. 139—142°, care tind să se unească în mănunchiuri. După uscare la vid la temperatura ordinară și pulverizare, substanța obținută are p.t. 126—127°. În mod analog s-a recristalizat aspirina, sub formă de ace sau lame subțiri, cu p.t. 127—135° din n-hexan.

Proprietățile optice și spectrale ale celor două sorturi de aspirină sînt identice. Astfel indicii de refracție au valorile: α — 1,505, β — 1,645 și γ — 1,655, iar spectrele IR și spectrele de difracție a razelor X, nu prezintă diferențieri și confirmă astfel rezultatele lui Mitchell și colab. din 1971.

Kildsig și colab. (145) au determinat pK_a aparent al formelor polimorfe I și II ale aspirinei, în soluție de dimetilformamidă, folosind hidroxidul de tetrabutylamoniu în amestec de metanol-benzen, ca titrant.

Modificația polimorfă I (p.t. 140—142°) a fost obținută prin cristalizare la temperatura ordinară a unei soluții saturate de aspirină U.S.P. în alcool 95%. Polimorful II (p.t. 121,5—124°) a fost preparat prin cristalizare a unei soluții saturate de aspirină U.S.P. în n-hexan, la temperatura ordinară.

în 0,01 N HCl/metanol : 220(800) ; 287(570) ; 344(295) ; în 0,01 N NaCH/metanol : 213(750) ; 293(660) ; în metanol : 289(600) ; 339(290). Are o acțiune analgezică.

Formează cinci modificatii polimorfe, cu p.t. apropiate și spectre IR diferite (173) dintre care forma I și III prezintă interes farmaceutic deoarece se întâlnesc în mod obișnuit în produsul comercial. Prezintă următoarele p.t. : I 133°, II 128°, III 125°, IV 122° și V — $105 \pm 5^\circ\text{C}$ (173).

Spectrele IR (fig. 4.105 și 4.106) pot fi utilizate în scop analitic, de diferențiere (173).

4.2.13.3. Aminofenazona

1-Fenil-2,3-dimetil-4-dimetilaminopirazolin-5-ona, Aminopirina, Amidopirina, Pyramidon, formează cristale incolore, fără miros, gust amar, greu solubile în apă, solubile în alcool 1+2, eter 1+15, cloroform 1+1, acetonă 1+18, $d = 1,5403$, p.t. $107 - 9^\circ$; picrat p.t. $106 - 112^\circ$; E(1 cm, 1%) în 0,1 N H_2SO_4 : 255 (500) nm ; în 0,1 NaOH : 226, 263 nm ; p.t. eutectic cu benzile 68,5 iar cu acetanilidă 61,0 (59).

Chauvet (59) utilizând examenul termomicroscopic și analiza colorimetrică diferențială indică existența a trei modificatii polimorfe ;

forma I, prisme alungite, cu p.t. $106,5^\circ$, la temperatura de răcire 85° , forma II, particule fine, cu p.t. $105,4^\circ$, la temperatura de răcire 60° și forma III, sferuliți, la temperatura de răcire 20° , cu stabilitate mică ; p.t. probabil 97°C . Produsul comercial corespunde formei I.

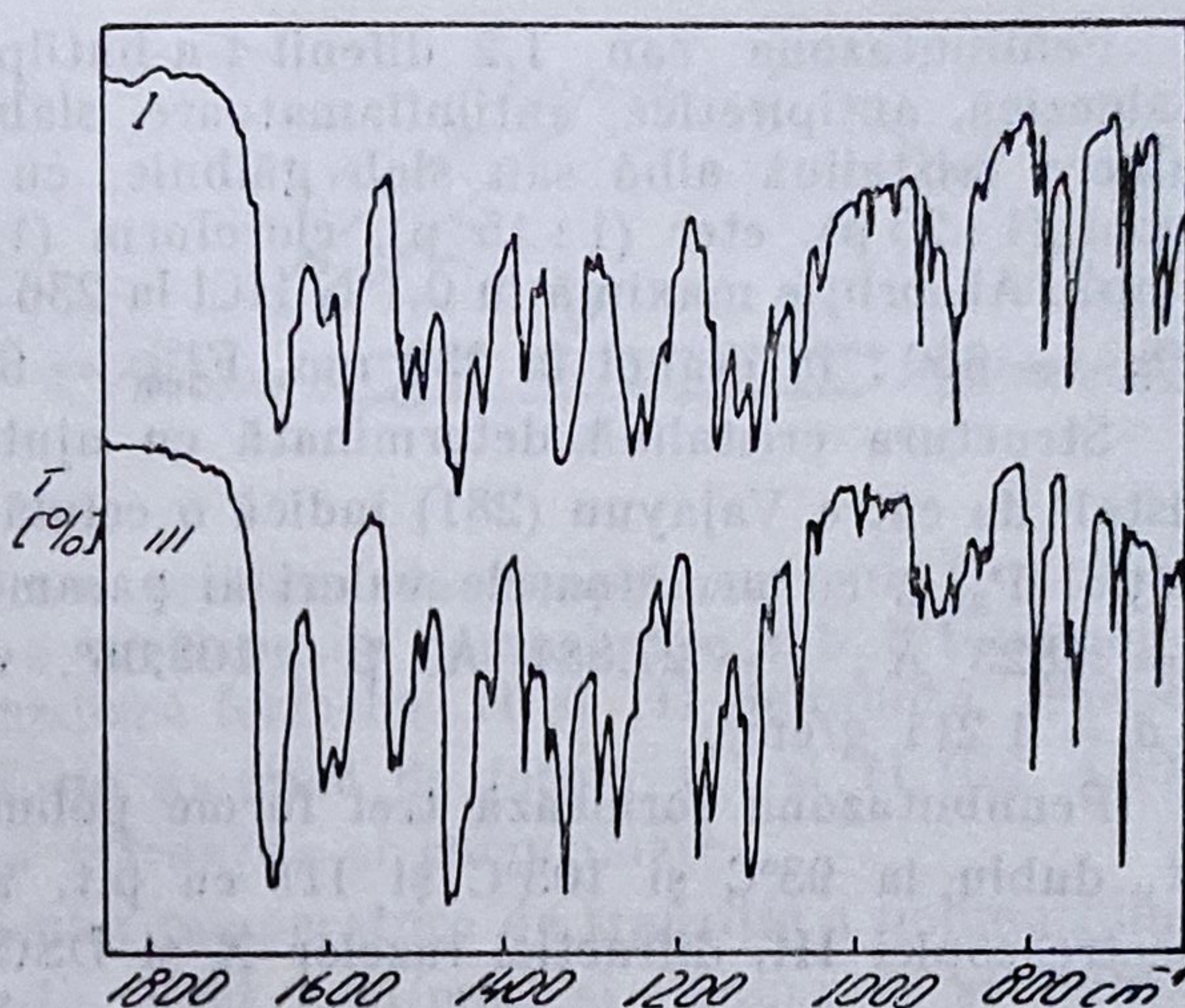


Fig. 4.105. Spectrele IR ale formelor polimorfe I, III ale acidului flufenamic.

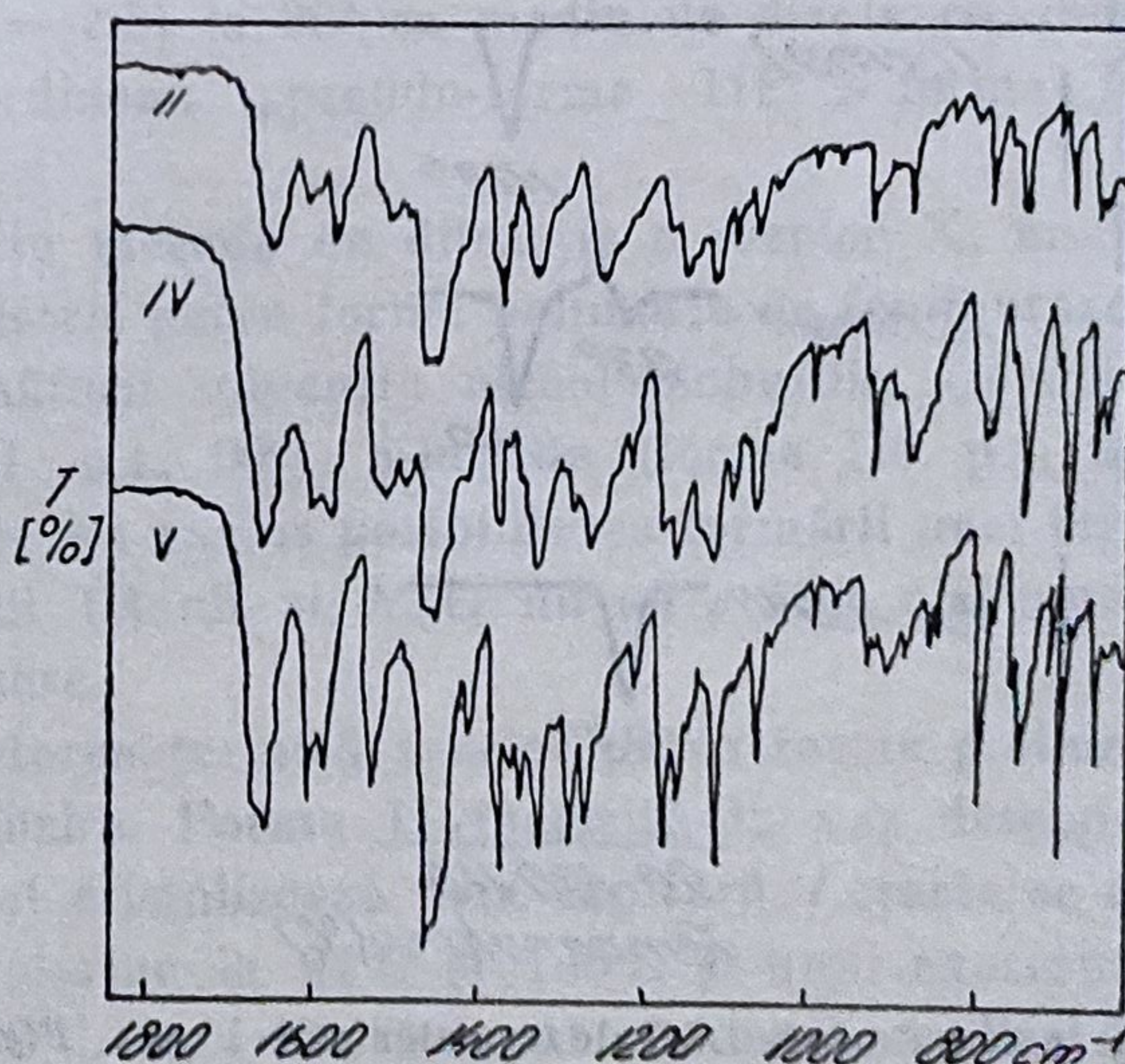


Fig. 4.106. Spectrele IR ale formelor polimorfe II, IV și V ale acidului flufenamic.

Utilizînd termomicroscopia, Kuhnert-Brandstätter (165) a pus în evidență tot trei forme polimorfe, ale aminofenazonei : I p.t. 108° ; II p.t. 107,5°, și III sferuliți, puțin stabili.

4.2.13.4. Fenilbutazona

Fenilbutazona sau 1,2 difenil-4-n-butilpirazolidin-3-5-onă, cu acțiune analgezică, antipiretică, antiinflamatoare, slab uricozurică, se prezintă ca o pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, cu p.t. 104—107°C, solubilă în alcool (1 : 25 p), eter (1 : 15 p), cloroform (1 : 1,8 p.), foarte greu solubilă în apă. Absorbție maximă în 0,1 N HCl la 236 nm ; în 0,1 NaOH la 264 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 660$; în etanol la 239 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 519$ (106, 107).

Structura cristalină determinată cu ajutorul razelor X pe un monocristal, de către Vajayun (281) indică o celulă elementară monoclinică, grup spațial $P_{21/0}$, cu următoarele valori ai parametrilor rețelei : $a = 21,695 \text{ \AA}$; $b = 5,823 \text{ \AA}$; $c = 27,881 \text{ \AA}$, $\beta = 108,06^\circ$, volum = 3 348 515 \AA^3 , $Z = 8$ și $d = 1\,211 \text{ g/cm}^3$.

Fenilbutazona formează trei forme polimorfe : I cu p.t. 103°C, II cu p.t. dublu la 93°C și 103°C și III cu p.t. 93°C, caracterizate cu ajutorul spectroscopiei IR, difracției razelor X și DSC (fig. 4.107 și 4.108) de către

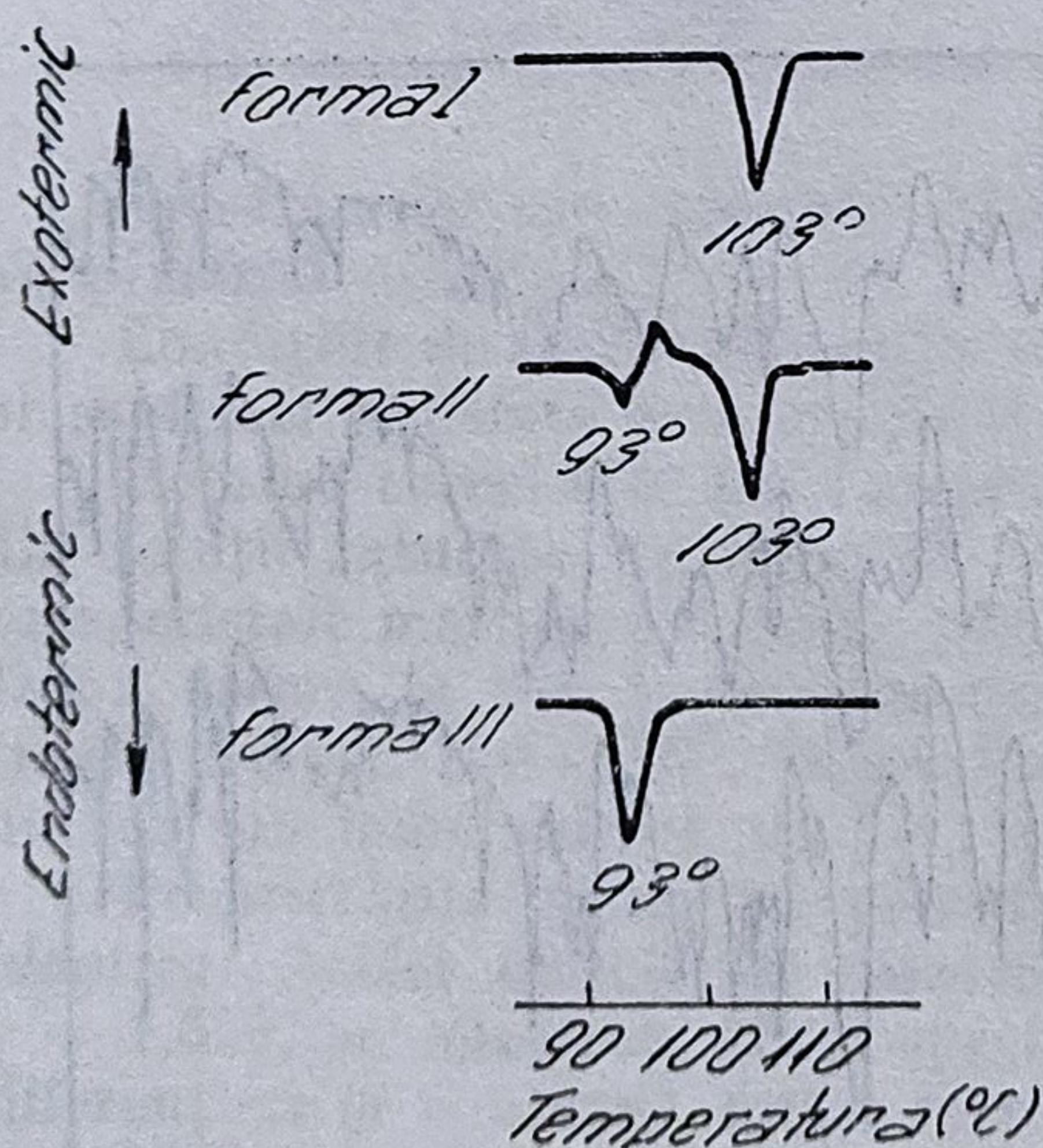


Fig. 4.107. Curbele DSC ale formelor polimorfe ale fenilbutazonei.

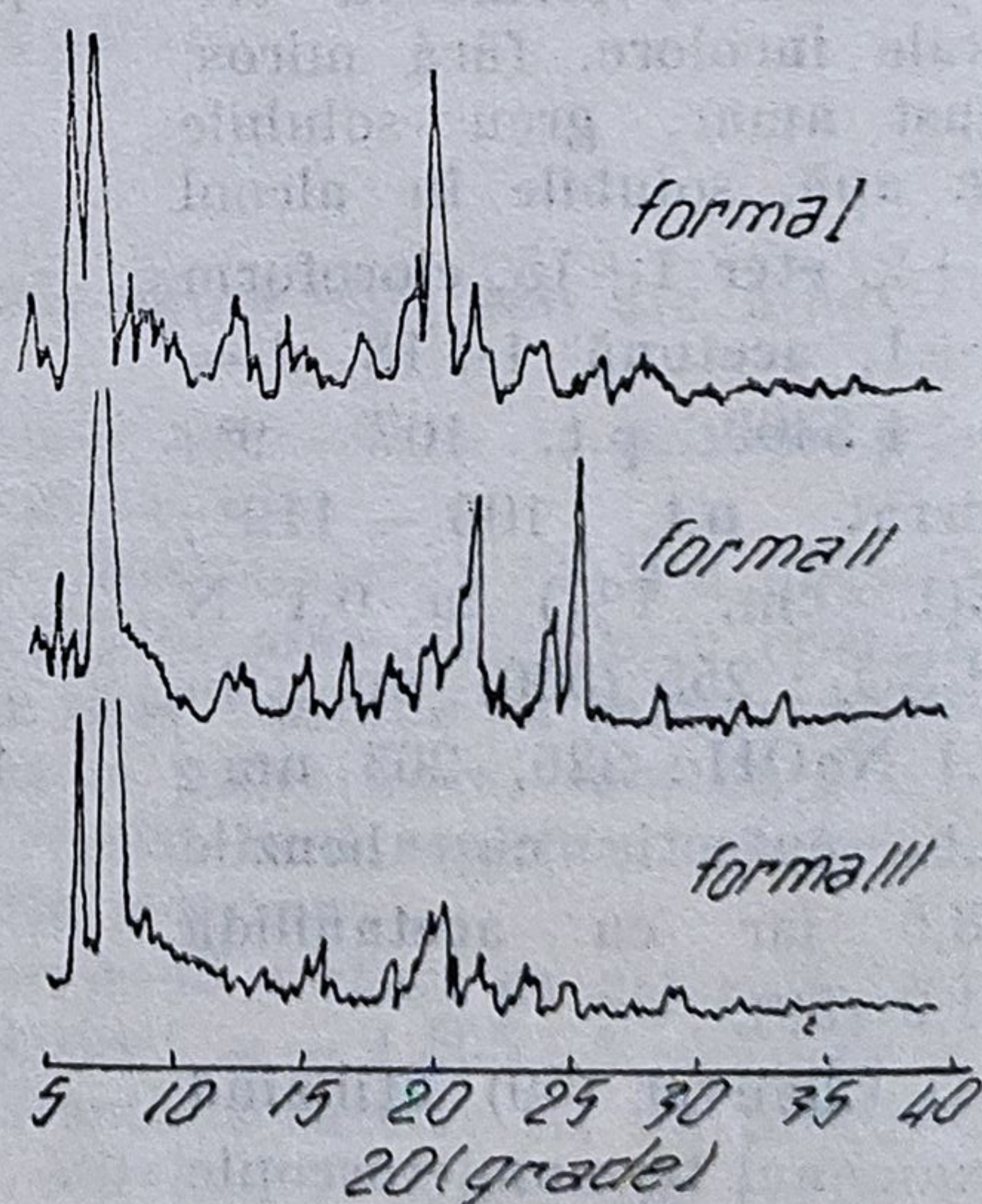
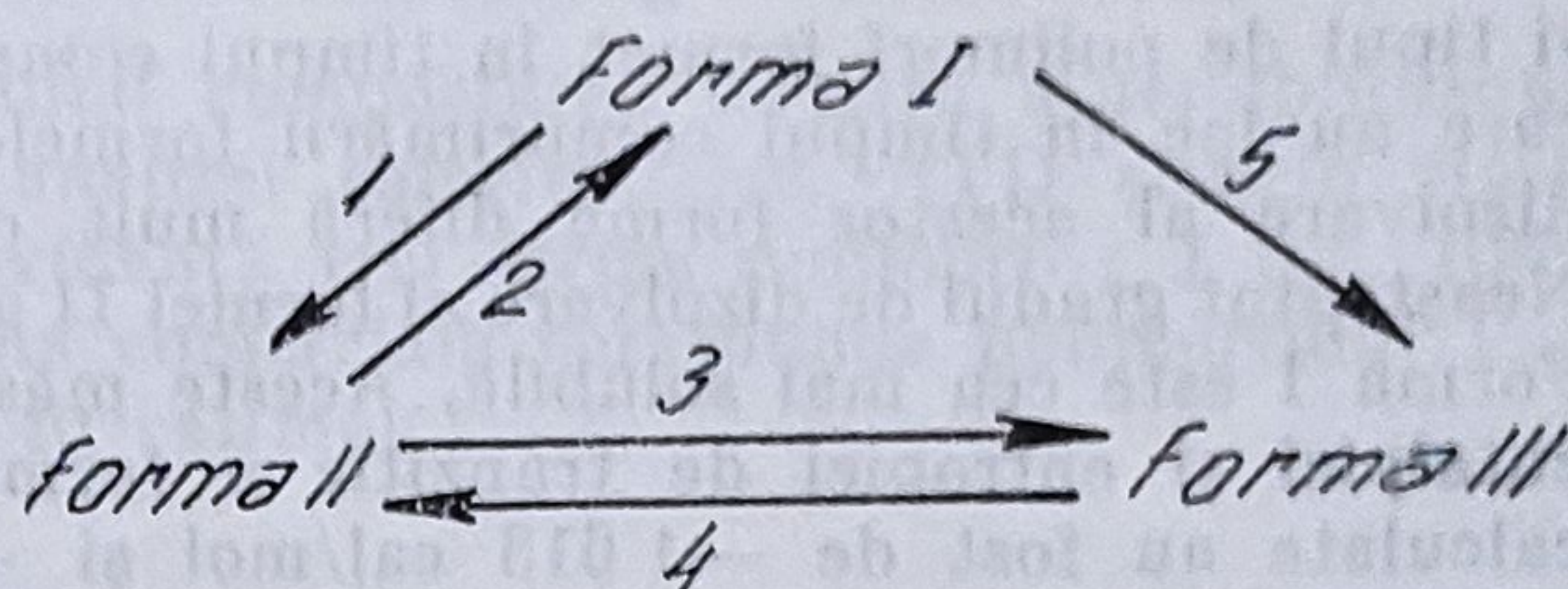


Fig. 4.108. Spectrele de difracție a razelor x a formelor polimorfe ale fenilbutazonei.

Matsunaga J. și colab. (203). Forma polimorfă II topește la 93°C cu formarea unei paste opace care se solidifică imediat și topește din nou la 103°C. Forma polimorfă I încălzește la 100°C se transformă în forma II (1), iar peste 103°C în forma III (5). Forma II la încălzire între 93—103°C se

transformă în forma I (2), iar peste 103° în forma III. Forma III la încălzire la 93—103°C se transformă în forma II (4) (fig. 4.109). Forma polimorfă III, prin pulverizare la mojar, se transformă ușor în forma II, cu p.t. 93 și 103° (fig. 4.109). De asemenea sub influența presiunii poate fi transformată în forma II. Astfel la presiuni de comprimare de peste o tonă/cm²

Fig. 4.109. Intertransformările formelor polimorfe ale fenilbutazonei.



se transformă în forma II. La o presiune de comprimare sub 1 tonă/cm² se transformă în forma II. La o presiune de comprimare sub 1 tonă/cm² se transformă într-o formă intermediară formelor II și III denumită „Pseudo-forma III“, care este de fapt un amestec de forma III și II (fig. 4.109). Formele I și II sînt stabile la mărunțire și comprimare.

Autorii citați (203) au calculat temperatura de tranziție a polimorfului I în II (98°), căldura de tranziție (0,21 kcal/mol) și căldura de solubilitate a celor două forme polimorfe I (2,50) și II (2,29) kcal/mol.

Studiile de solubilizare efectuate prin metoda discului staționar, folosind un tampon fosfat 1/30 M (pH = 7,5) la 30° ca mediu de dizolvare, indică o variație a solubilității în ordinea: „pseudo-forma III“ > forma I = forma II > forma III.

Ibrahim și colab. (130), prin metoda de difracție a razelor X, analiză termică, spectroscopia IR au descris patru forme polimorfe de fenilbutazonă pe care le-au obținut din următorii solvenți: alcool izobutlic (forma I, p.t. 80°), ciclohexan (forma II, p.t. 90°), n-heptan (forma III, p.t. 93°), 2-propanol (forma IV, p.t. 105°). S-a exclus posibilitatea formării unei forme solvate, deoarece atât spectrul IR cît și ATG nu au arătat nici o urmă a solvenților folosiți la cristalizare.

Autorii au urmărit comportarea termică a celor patru forme polimorfe la diferite temperaturi de încălzire. Forma II încălzită în vas descoperit suferă transformări solid-solid și cristalizează prin topitură. Aceasta se evidențiază prin două picuri endoterme la 94°C și 105°C și unul exoterm la 98°C. Forma IV încălzită la 120°C, apoi răcită rapid și supusă analizei termice indică un pic la 97—98°C în locul punctului de topire de la 105°C. Răcirea înceată duce la regenerarea cristalelor inițiale. Forma I prin încălzire în vas descoperit suferă tranziția la forma II.

În timpul mărunțirii și comprimării formelor polimorfe suferă o serie de transformări. Studiul s-a efectuat pe o porțiune de disc de forma I—III, obținută prin comprimarea aproximativ 100 mg de cristale într-o matriță

de 8 mm, cu o forță de 1 590—2 040 kg. Forma III în timpul comprimării se transformă în forma cea mai stabilă, forma IV. Forma I și II se transformă într-o formă instabilă care topește la 97—98°C și care prin pulverizare trece în forma IV.

Folosind un tampon fosfat apos 0,067 M, cu $\text{pH} = 6,95$, la 36°C, autorii (130) au arătat că gradul de dizolvare variază dependent de proporția și tipul de polimorf format în timpul comprimării. Datorită transformărilor care au loc în timpul comprimării formelor I—III într-un disc, gradul de dizolvare al acestor forme diferă mult de gradul de dizolvare intrinsec. Neașteptat gradul de dizolvare al formei II a fost mai mic decât al formei IV. Forma I este cea mai solubilă. Aceste măsurători au servit la determinarea entalpiei și entropiei de tranziție a formei I la forma IV, a căror valori calculate au fost de $-1\,613$ cal/mol și $-4,6$ e.u. Diferențele de entropie observate între forma I și IV sugerează existența unor diferențe în asocierea moleculară din rețeaua cristalină.

Spectrele IR prezintă diferențe în domeniul vibrațiilor de valență $\text{C}=\text{O}$, între $1\,760\text{--}1\,700\text{ cm}^{-1}$ și $750\text{--}650\text{ cm}^{-1}$ și pot servi la identificare.

În stadiul său privitor la polimorfismul medicamentelor antiinflamatoare nesteroidice, Müller (226) a cercetat cu ajutorul DSC, termogravimetriei, difractometriei razelor X și a microscopiei electronice prin cristalizare din 2-propanol și n-heptan, în anumite condiții patru forme polimorfe și două forme pseudopolimorfe din ciclohexan și izobutanol care conțin un mol solvent la 3 moli fenilbutazonă. Temperatura de tranziție a formelor polimorfe α , β , γ , δ și entalpia lor de transformare, în J/g, au valorile: 93,4; 95,1; 106,0; 107,5°C, respectiv 79,3; 71,1 și 72,3 (226). Energia de activare a tranziției formelor α și β în formă δ este de 850 kJ/mol, ceea ce reprezintă o valoare de 5 ori mai mare decât cea calculată pentru polimorful I al sulfatiazolului (259), ceea ce exclude posibilitatea unei tranziții de tip solid-solid.

Formele polimorfe III și IV obținute de către Ibrahim (130) din n-heptan respectiv din 2-propanol sînt identice cu formele polimorfe β și δ ale lui Müller. De asemenea formele polimorfe I și II obținute din ciclohexan, respectiv din izobutanol sînt de fapt pseudopolimorfi, adică solvați, deosebit de toxici.

Forma polimorfă formează cristale aciculare lungi și subțiri, cristalele formei β sînt mai scurte și mai groase, iar cele ale formei δ aciculare cu terminații rotunjite. Solvatul izobutanolic formează cristale mici împerechiate.

Studiul cineticii de dizolvare a indicat existența unei reacții solvolitice a formelor polimorfe în soluție bazică de tampon fosfat la temperaturi peste 40°C. În domeniul temperaturilor pînă la 40°C, autorul nu a observat nici un fel de tranziție deoarece pantele sau înclinațiile vitezelor de dizolvare ca și solubilitățile s-au mărit în diagramele Arrhenius odată cu creșterea dizolvării polimorfilor.

Formele polimorfe α și β prezintă o ușoară tranziție către forma δ la comprimare din care cauză la comprimare trebuie răcite ponsoanele și matri-

tele. Preparatele comerciale conțin mai ales forma polimorfă δ , cu cea mai redusă solubilitate, de 30–40% mai mici decât polimorful β .

Difracția razelor X pe pulberi poate fi utilizată pentru identificarea formelor polimorfe ținând seama de poziția pe care-l ocupă picul maxim al intensității de 100%: forma $\alpha = 8,7 \pm 0,2$; forma $\beta = 8,35 \pm 0,2$, forma $\delta = 7,9 \pm 0,2^\circ$ 2 theta.

Chauvat și Masse (60) studiind comportarea termică a fenilbutazonei cu ajutorul termomicroscopiei, analizei calorimetrice, ATD și prin măsurarea transparenței au pus în evidență trei forme polimorfe: I p.t. 106° ; II p.t. 104° și III p.t. 96° . Forma comercială corespunde polimorfului I cu entalpia de topire de $6\,254 \pm 140$ cal/mol⁻¹.

4.2.13.5. Indometacin

Indometacinul sau acidul 1-(p-clorbenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-acetic, cu acțiune analgezică, antipiretică și antiflogistică, se prezintă sub forma de cristale triclinice, incolore cu p.t. $153\text{--}154^\circ\text{C}$, insolubile în apă, benzol, solubile în eter, alcool, acetonă. Absorbția maximă în etanol ($E(1\%, 1\text{ cm})$), 208, 225 și 325 nm în NaOH 0,1 N: 267 (460) nm (296). Constantele rețelei: $a = 0\,296$ Å; $b = 10,969$ Å; $c = 9,742$ Å; $\alpha = 69,38$, $\beta = 110,79$, $\gamma = 92,78$; $Z = 2$; densitatea $1,37$ g/cm³ și $V = 869,8$ Å³ (258).

Primele indicații privind polimorfismul indometacinului apar în lucrările lui Yamamoto, care indică 3 forme polimorfe: α cu p.t. $154,5\text{--}155,5$; β cu p.t. $158\text{--}160^\circ$ și γ cu p.t. $160\text{--}161,5^\circ$.

Allen și Kwa (7) admit existența numai a două forme polimorfe I, cu p.t. 160° și II cu p.t. 154° , confirmate spectral IR și derivatografic de către Monkhouse și Lach (217) cu p.t. 158 și 152° .

Borka (33) reluând cercetările privind polimorfismul indometacinului, utilizând metode termomicroscopice și spectrale IR și a preparat, descris și caracterizat patru forme polimorfe și pseudopolimorfi nestoechiometrici. Cîteva din caracteristicile lor sînt sintetizate în tabelul 4.40.

Tabelul 4.40

Polimorfii indometacinului

Forma	p.t., °C	Aspect cristalin	Culoare	Solvent
I	160	Pulbere microcristalină, plăcuțe și prisme	—	dietileter
II	154	Pulbere microcristalină sau granule sferice	—	DMF, acetonitril
III	148	Granule sferice	Cenușu închisă	benzen, metanol
IV	134	Cristale lamelare	Galben-brună	

Spectrele IR a celor trei polimorfi și a unei forme pseudopolimorfe cu p.t. 95° sînt indicate în figura 4.110. Se observă modificări semnificative

în domeniul 1700 cm^{-1} , caracteristic vibrațiilor νCO ; ele sugerează implicarea grupei CO în diferite tipuri de legături de hidrogen, în timp ce domeniul $4000\text{--}2000\text{ cm}^{-1}$, caracteristic grupării carboxil nu prezintă

modificări semnificative.

Solubilitatea polimorfilor descrește cu creșterea p.t., în apă solubilitatea formei IV cu cea mai mică stabilitate este de 4,75 ori mai mare și a formei II de 3,75 ori mai mare comparativ cu forma I. În HCl 0,1 N solubilitatea variază în raporturile IV: II: I de 1,8:1,4:1,0.

Yokoyama și colab. (295) au studiat relația dintre formele polimorfe α și γ ale indometacinului și absorbția sa, la administrare la iepuri, sub formă de supozitoare cu Witepsol, comparativ cu un produs comercial „Inteban supozitoare”. Eliberarea formei α din supozitoare, in vitro, la 40° , cât și solubilitatea la pH 7,0 în soluție tampon fosfat, la temperaturi de 20, 25, 30 și 35°C , are loc cu viteze mult mai mari comparativ cu forma γ . Produsul comercial „Inteban supozitoare” cu PEG, produce o concentrație plasmatică similară formei α . De asemenea picul timpului ($0,58 \pm 0,08\text{ hr}$), picul concentrației plasmatice $22,6 \pm 1,3\text{ }\mu\text{g/ml}$ și aria de sub curbă (ASC) $39,9 \pm 4,5\text{ }\mu\text{g hr/ml}$, rata de eliminare $k\text{ (hr}^{-1}\text{)}$, $t_{1/2}\text{(hr)}$ 1,05 și biodisponibilitatea la % 126,4 a formei α , sînt mult superioare formei γ ($0,75 \pm 0,10$; $8,4 \pm 0,89$; $18,2 \pm 1,2$; $0,452 \pm 0,007$; 1,53 respectiv 41,7).

Valorile unor parametrii termodinamici ai formelor polimorfe α și γ , calculate de autori (295), sînt indicate în tabelul 4.41.

Tabelul 4.41

Parametrii termodinamici ai polimorfilor α și γ ai indometacinului

Formă polimorfă	Temperatură de tranziție	Căldură de dizolvare, kcal/mol	Căldură de tranziție, cal/mol	ΔG , cal/mol
α	125	8,7	620	165
γ		9,3		

4.2.13.6. Glafenin

Derivat chinoleinic, medicamentos cu acțiune analgetică, Glafenin, Glifanan sau N-(7,clor-4-chinolil)-antranil-(2-3-dihidroxi-propil) ester, are p.t. 170—170°, în 0,1 N HCl, E(1% 1 cm) la 224 nm, 1 050, iar la 343 nm, 490.

Prezintă două modificatii polimorfe, identificate termomicroscopic prin solidificarea înceată a topiturii; forma II p.t. 130—135° (174).

4.2.14. Antidiabetice (hipoglicemiante)

4.2.14.1. Acetohexamida

Substanță cristalină cu p.t. 184—189°, cu acțiune antidiabetică; E(1 cm, 1%) în HCl 0,1 N; 265(270); în NaOH 0,1 N: 269(430), în alcool 247 (340).

Yokoyama și colab. (295) au preparat două forme polimorfe I și II ale acetohexamidei și un solvat cloroformic identic cu forma II, de care se deosebește prin conținutul în cloroform.

Forma I formează cristale, cu p.t. 187°, solubilitate inferioară formei II, căldură de solubilitate 4,15 kcal/mol, temperatură de tranziție în II la 154°C și căldură de tranziție 230 cal/mol și $\Delta G = 89,9$ cal/mol (189).

Forma II formează plăci monoclinice, mai solubile, cu p.t. 186°C, cu punct de transformare în forma I, la 164—169°C (fig. 4.113).

Spectrele IR și difracția razelor X a celor două forme este diferită, așa cum se poate constata din figura 4.111 și 4.112.

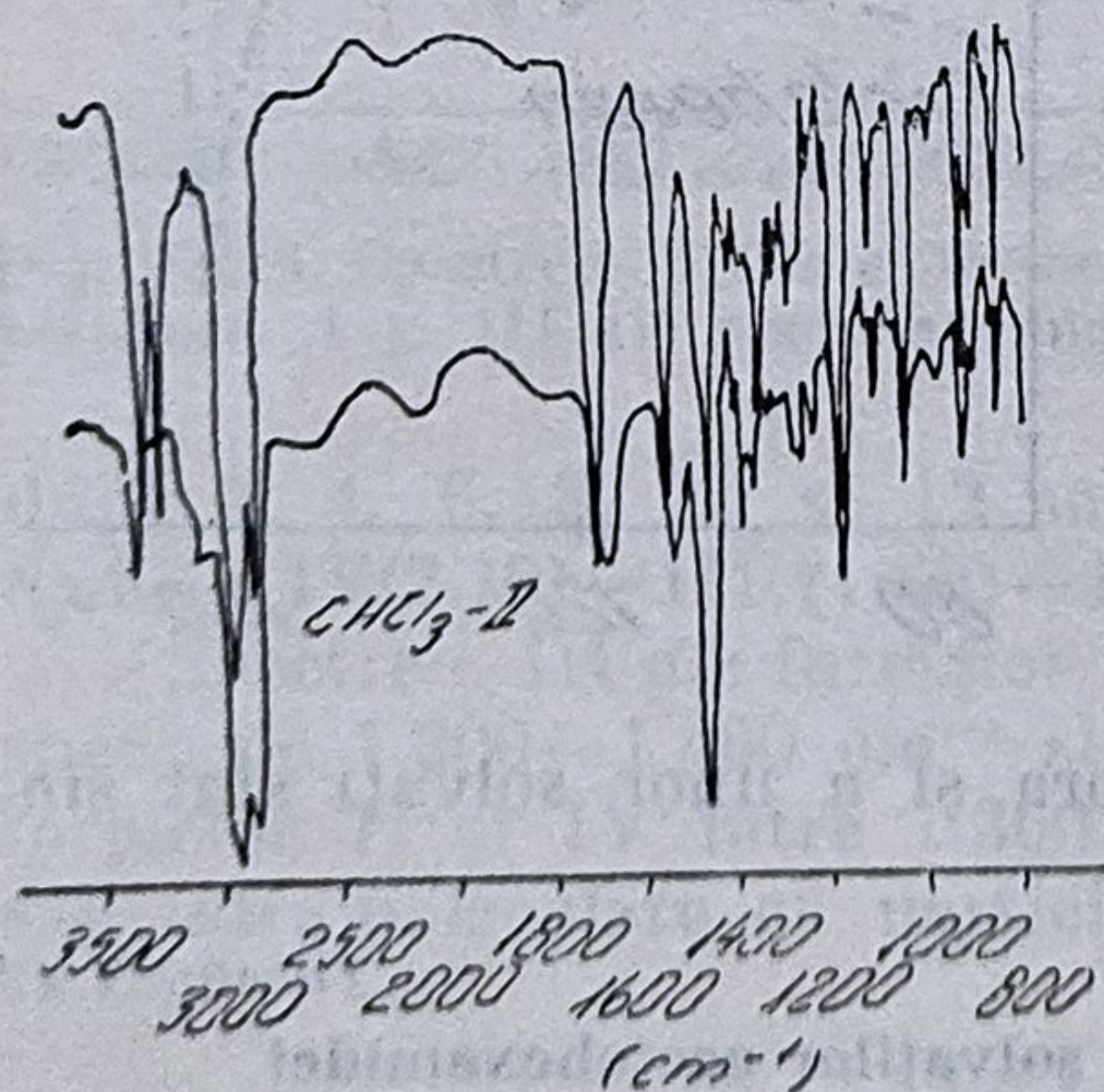


Fig. 4.111. Spectrele IR ale polimorfilor acetohexamidel.

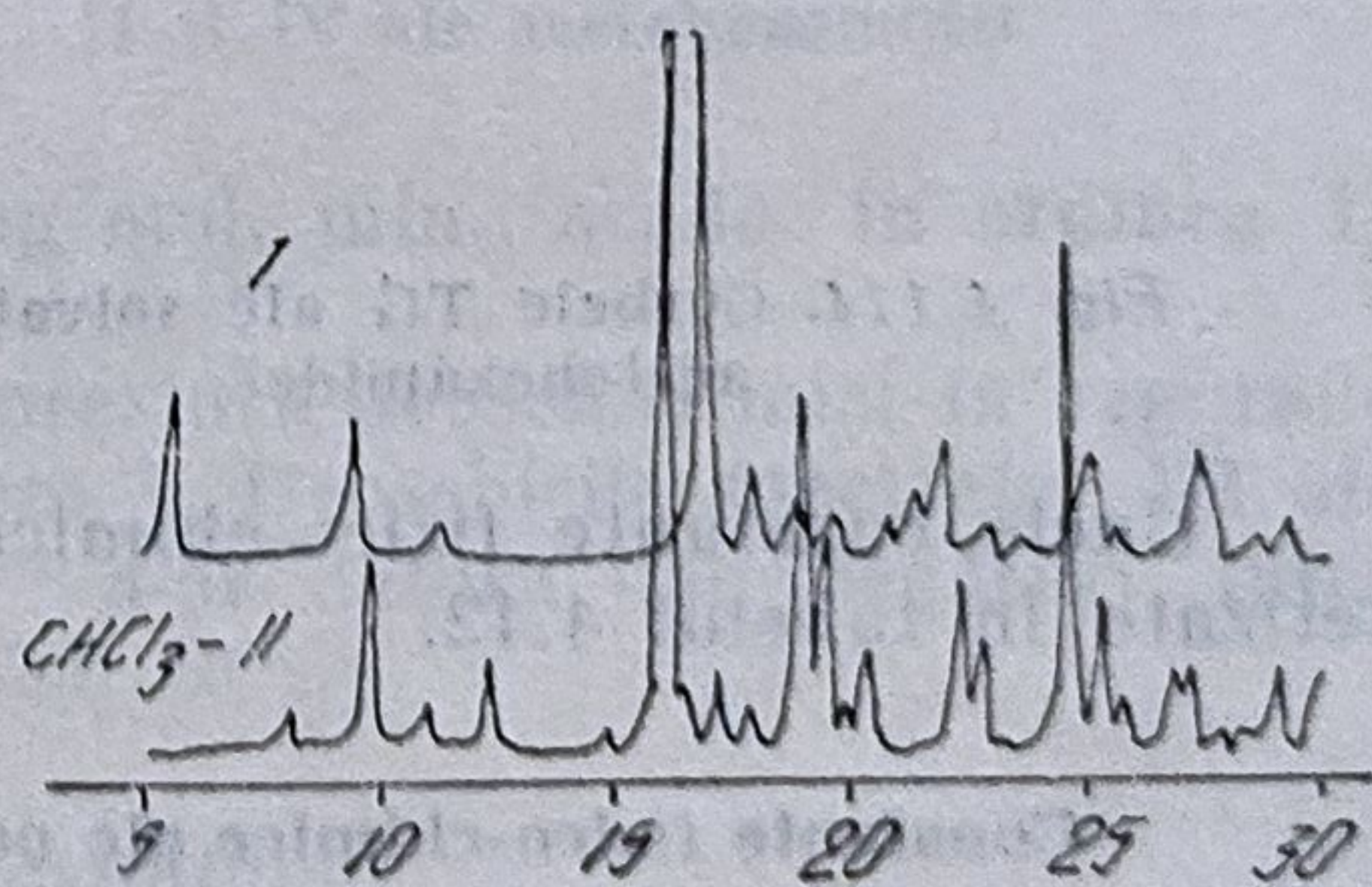


Fig. 4.112. Spectrele de raze X ale polimorfilor acetohexamidel.

Biodisponibilitatea celor două forme polimorfe este analoagă, astfel concentrația plasmatică după 1,50 ore este de circa 70 $\mu\text{g/ml}$ pentru forma II și circa 62 $\mu\text{g/ml}$ pentru forma I, iar ASC de circa 219 $\mu\text{g ore/ml}$ pentru forma II și circa 213 $\mu\text{g ore/ml}$ pentru forma I.

Takla și Chronos (277) au indicat existența a două forme polimorfe ale acetohexamidei, care se deosebesc prin spectrele lor IR. Punctele de topire diferite, citate în literatură 188—190°; 175—177 (212) și 182,5—187° (299) scot în evidență existența mai multor modificatii polimorfe.

Graf, Beyer și colab. (102) au descris metodele de obținere a patru modificării polimorfe cristalizate, una amorfă și patru solvați ai aceto-hexamidei, pe care i-a caracterizat pe baza datelor termomicroscopice, ATD, spectroscopia IR și difractometria de raze X (fig. 4.113—116).

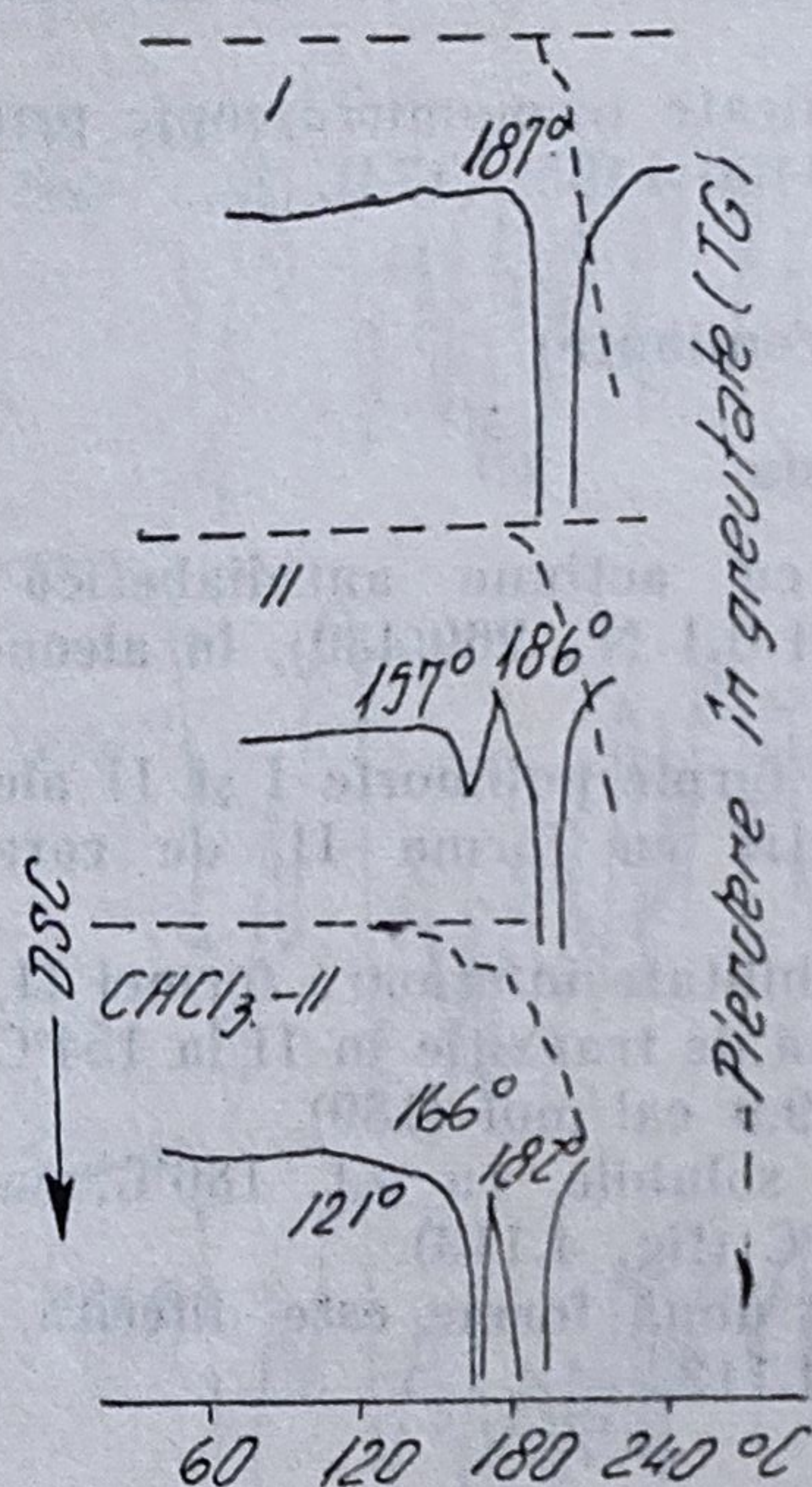


Fig. 4. 113. Curbele DSC—TG ale polimorfilor aceto-hexamidei.

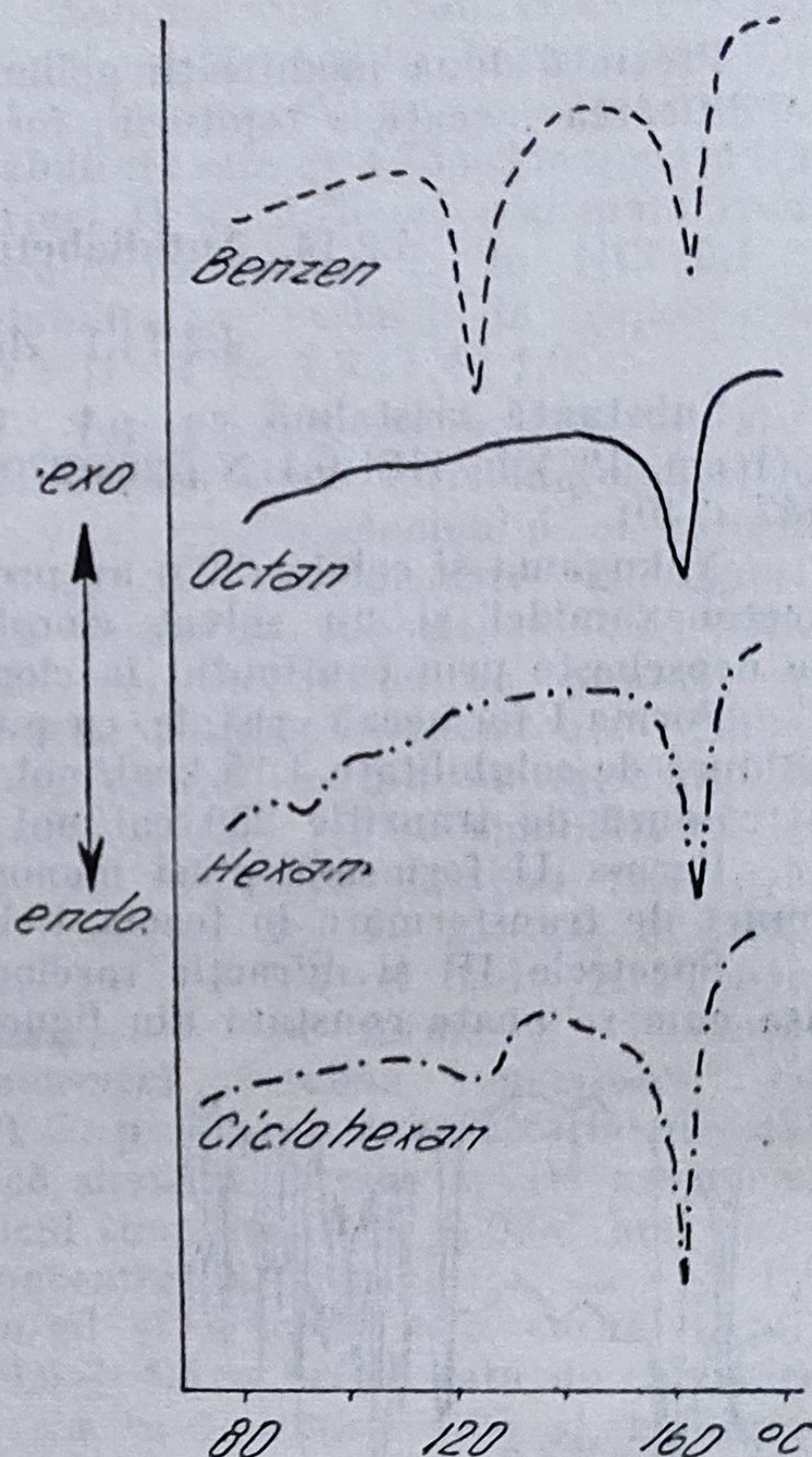


Fig. 4.114. Curbele TG ale solvaților aceto-hexamidei.

Unele constante fizico-chimice ale acestora și a unor solvați sînt sintetizate în tabelul 4.42.

Tabelul 4.42

Constante fizico-chimice ale polimorfilor și solvaților aceto-hexamidei

Forma	p.t., °C		Solubilitate în apă la 22° μ g/ml după		
			24 h	48 h	72 h
I	182—185	—	23	23	24
II	176—181	158	23	23	23
III	173—178	160	30	33	30
IV	177—182	163	29	24	23
amorfă	170—175	90			
solvați					
alcool benzilic	173—178	135			
n-octanol	173—178	80			
n-hexanol	170—175	90			
ciclohexanol	171—175	135			

În soluție apoasă forma I este stabilă, forma II se transformă după 24 ore în forma I; forma III este stabilă datorită formării unei legături de hidrogen la care participă gruparea OH (forma enol) și SO₂, cu formarea unui hexacicl. Forma IV se transformă în forma I. Viteza de solubilizare

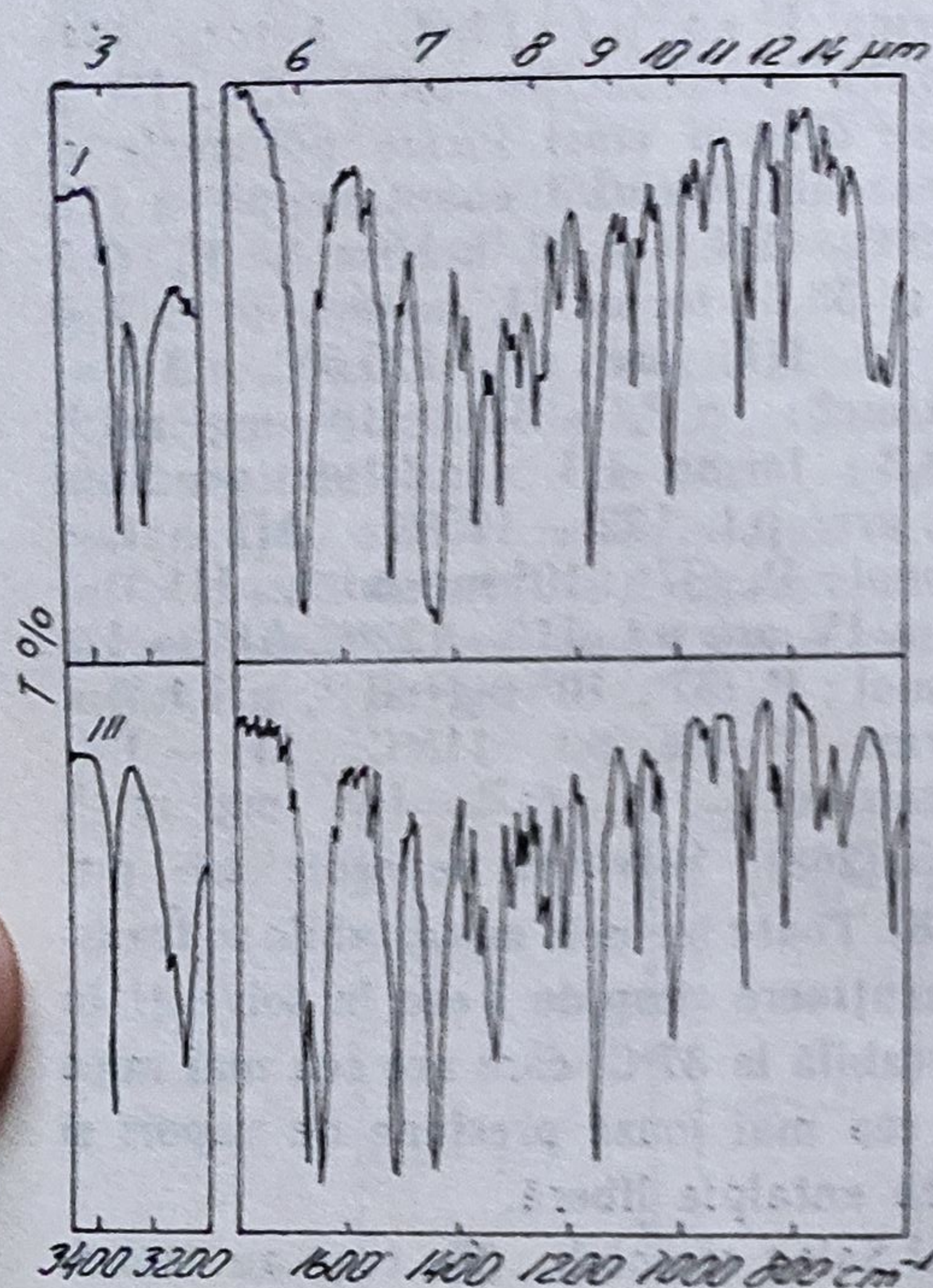


Fig. 4.115. Spectrele IR ale formelor polimorfe I și III ale acetohexamidei.

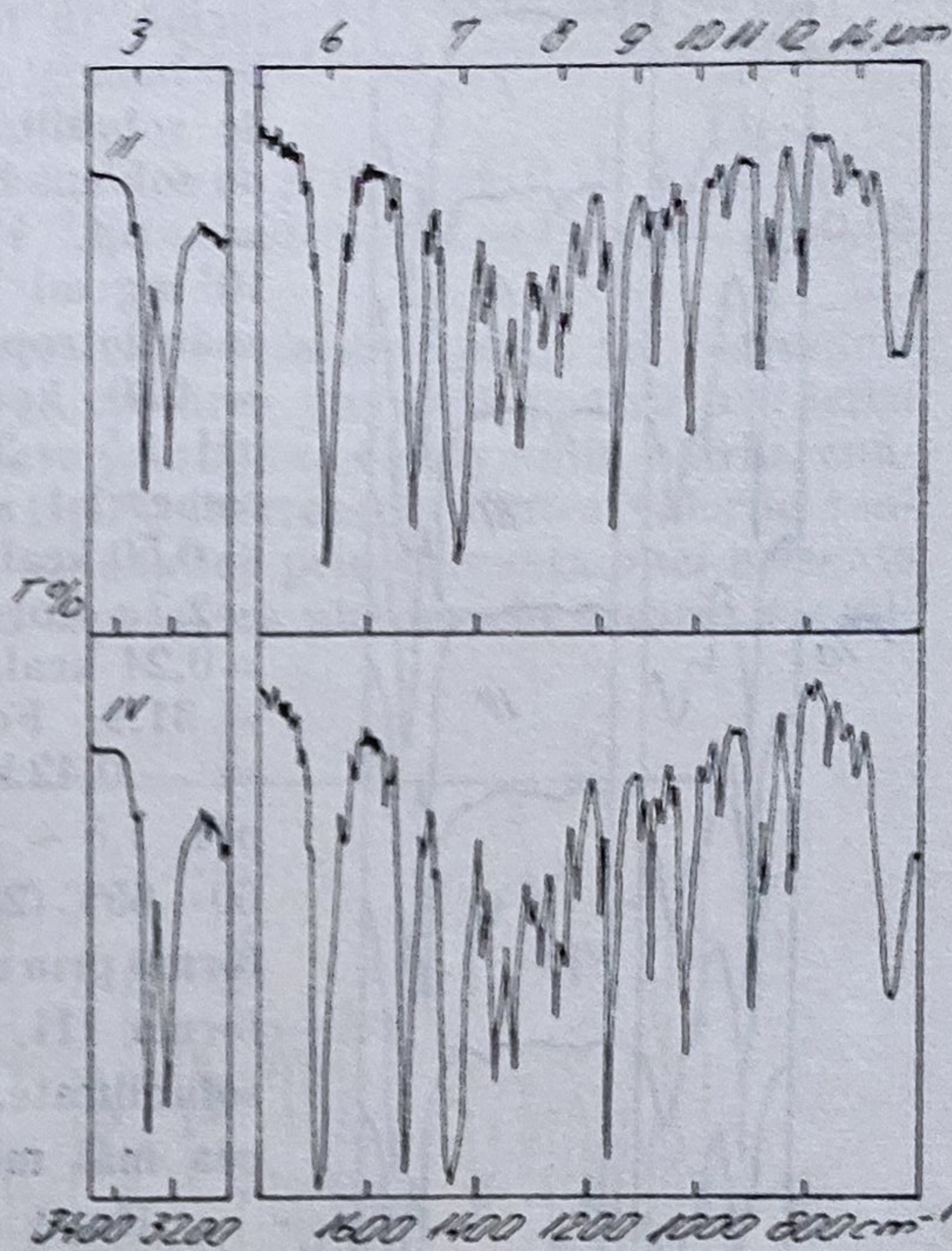


Fig. 4.116. Spectrele IR ale formelor polimorfe II și IV ale acetohexamidei.

după 2, 4, 6, 8, 10 și 12 minute, în ug/mol. min., scade în ordinea II (2,40)—IV(2,10)—III (1,80)—I(1,20).

Spectrele IR ale formelor I, II și IV prezintă deosebiri mici în regiunile spectrale 1 300—1 400 cm⁻¹ și 800—850 cm⁻¹. Deosebirile spectrelor IR ale formelor II și IV între 1 300—1 400 cm⁻¹ s-ar datora unor legături inter sau intramoleculare cu participarea grupării SO₂.

4.2.14.2. Clorpropamidul

N-4-Cloro-benzensulfanil-N'-propil ureea sau Clorpropamidul este o pulbere cristalină, incoloră, cu p.t. 126—130°; pKa = 5,0. Insolubilă în apă, eter 1—200, ușor solubilă în alcool 1+12, cloroform 1+9 și acetonă. În HCl 0,01 N, E(1%, 1 cm) la 232 nm, 600; IR A 1 661, B 1 159 și C 1 553 (106).

Simmons și colab. (264) au prezentat spectrele IR și Röntgen a trei forme polimorfe ale clorpropamidului, notate cu A, B și C; forma A a fost obținută prin cristalizare dintr-un amestec alcool-apă, forma B din benzen și C prin încălzirea formei B la 110°, timp de o oră sau a formei A, timp de 3 ore.

Bürger și colab. (44) arată că forma A corespunde formei polimorfe III, C formei I și B amestecului de formă IV și V. Produsele comerciale cercetate de autori au fost identificate ca forma III. Intervalul larg de topire (122—129°C) al produsului comercial se explică prin faptul că în timpul topirii

neomogene forma III (p.t. 122—123°C) se transformă în forma I cu p.t. 129°C. Autorii (44) pe baza studiilor termomicroscopice, DSC, IR și de solubilizare descriu cinci forme polimorfe și un solvent benzenic. Forma I, enantiotropă cu III, are p.t. 129°C, $\Delta H = 5,26$ kcal/mol, P_s (37, 10^2 mg·ml⁻¹) = 33,3; forma II, monotrop cu I și enantiotropă cu III, are p.t. 125,5°C, $\Delta H = 4,80$ kcal/mol; $p P_s = 37^\circ$, 10^2 mg·ml⁻¹, pH 1,5 = 38,3; forma III constituie produsul comercial și are p.t. 122—125°C; $\Delta H \rightarrow I = 0,50$ kcal/mol; P_s (37°, 10^2 mg·ml⁻¹, pH 1,5) = 2,7; forma IV are p.t. 119—122°C, $\Delta H \rightarrow I = 0,24$ kcal/mol; P_s (37°, 10^2 mg·ml⁻¹, pH 1,5) = 31,9. Forma V are p.t. 118°C, $\Delta H \rightarrow I = -0,42$ kcal/mol; P_s (37° 10^2 mg·ml⁻¹, pH 1,5 ~ 35 (268). Solvatul benzenic are p.t. 60—65°C (268). Toate formele metastabile se transformă prin menținere timp de 6 ore în solvenți în forma III, stabilă la 37°C, care are cea mai mică solubilitate, cea mai joasă presiune de vapori și cea mai mică entalpie liberă.



Fig. 4.117. Spectrele IR ale formelor polimorfe I—V și a solvatului în benzol ai clorpropamidei.

După Al-Saieq și colab. (9), care au izolat, descris și caracterizat cu ajutorul spectrelor IR și a difracției razelor X tot 5 forme polimorfe ale clorpropamidei, forma I corespunde cu forma C a lui Simmons și cu forma I a lui Bürger; forma IV corespunde cu forma lui Simmons, respectiv III a lui Bürger, iar forma V cu forma II a lui Bürger.

Spectrele IR sînt net diferite și pot servi la identificare (fig. 4.117). Vibrațiile de valență NH la forma II sînt deplasate spre lungimi de undă mai mari ceea ce indică o desfacere a legăturilor de hidrogen din rețeaua cristalină.

Solvatul benzenic prezintă în plus benzi caracteristice pentru benzen mai ales la 3 037 și 672 cm⁻¹.

4.2.14.3. Glicodiazina

Glicodiazina sau Glimidinul se prezintă sub formă de cristale incolore, p.t. 147—154°, E(1 cm, 1%) în alcool: 239, 310, în HCl 0.1 N; 300; are o acțiune antidiabetică.

Kuhnert-Brandstätter (177) și Bürger (45) au preparat și identificat prin metode termomicroscopice, spectrale, termoanalitice două forme polimorfe și un hidrat al glycodiazinei.

Forma I are p.t. 226°C , $\Delta H_f = 6,42 (+0,10 \text{ kcal/mol}^{-1})$, iar forma II p.t. $221-222^{\circ}\text{C}$ cu $H_f = 7,07 + 0,10 \text{ kcal/mol}$. Forma I și II în contact cu aerul, se transformă în timp, într-un hidrat cu p.t. $86-88^{\circ}\text{C}$, $\Delta H_f = 0,47 + 0,65 \text{ kcal/mol}^{-1}$. Prin păstrare la $80-85^{\circ}\text{C}$, hidratul se transformă în forma II, care după 24 ore trece în forma I (45).

Entalpia de transformare a formei $\text{II} \rightarrow \text{I} \pm 0,65 \pm 0,15 \text{ kcal/mol}^{-1}$, a hidratului $\rightarrow \text{I} : 3,96 \pm 0,65 \text{ kcal/mol}^{-1}$ și a hidratului $\rightarrow \text{II} : 3,31 \pm 0,65 \text{ kcal/mol}^{-1}$ (45).

Pierderea de apă determinată gravimetric este de $8,90\%$, iar cea determinată gaz-analitic de $8,73\%$. Deoarece valoarea teoretică pentru pierderea a $1,5$ moli de apă este de $8,16\%$, se poate presupune că glymidin-natriu, conținând apă, este un sescvihadrat ($1,5 \text{ H}_2\text{O}$). Diferențele dintre valorile teoretice și cele determinate experimental se explică prin prezența apei nelegate stoechiometric. Aceasta se poate sesiza separat ca pierdere la uscarea sescvihadratului ($1,5 \text{ H}_2\text{O}$).

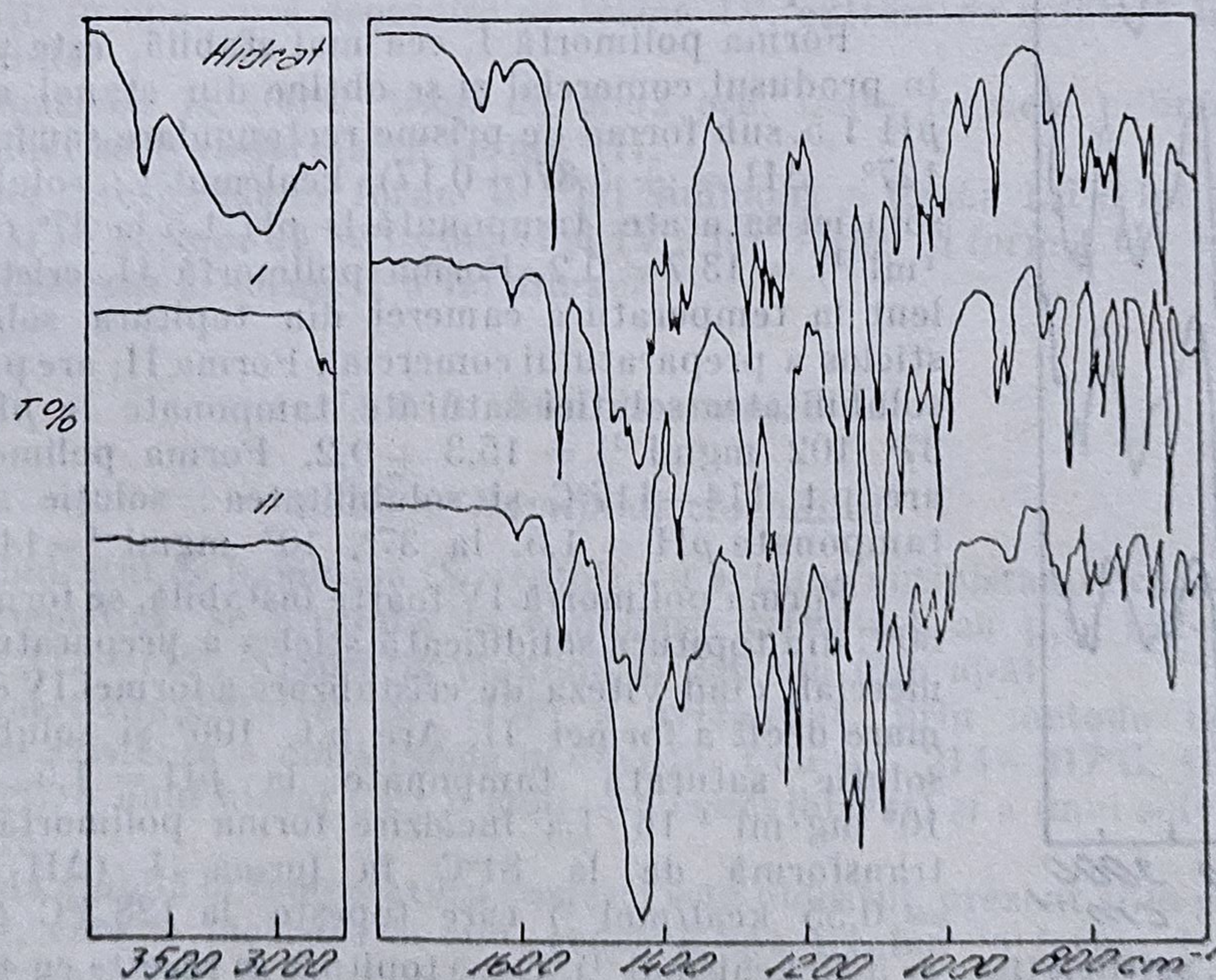


Fig. 4.118. Spectrele IR ale polimorfilor glycodiazinei.

Spectrele IR prezintă deosebiri însemnate (fig. 4.118). Formele anhidre prezintă, cu excepția unui mic număr de benzi (1358 , 1095 și sub 800 cm^{-1}) diferențe apreciabile în tot domeniul spectral. Înglobarea apei în rețeaua cristalină, produce benzi suplimentare în domeniul 1640 și $3100-3600 \text{ cm}^{-1}$. Banda ascuțită de la 3735 cm^{-1} datorită grupării OH dimere, indică prezența legăturilor de hidrogen între moleculele de apă.

4.2.14.4. Tolbutamida

Tolbutamida se prezintă ca o pulbere cristalină albă, fără miros, cu p.t. 128–129°C, insolubilă în apă și eter, solubilă în metanol, cloroform, acetonă, soluții alcaline și dimetilformamidă.

Kuhnert-Brandstätter și colab. (164) au identificat termomicroscopic trei forme polimorfe de tolbutamid: I, care corespunde produsului comercial cu p.t. 127°C, II cu p.t. 117°C, III ai p.t. 106°C.

Simons și colab. (262) descriu solvirea și resorbția a două forme polimorfe A și B, obținute prin cristalizare dintr-un amestec benzen-hexan, respectiv alcool-apă. Pe baza spectrelor IR publicate, autorii au dedus că aceste două forme corespund formelor polimorfe I și III. Trecerea de la modificarea B, metastabilă, la modificarea A, stabilă, se face prin încălzire peste 110°. Solubilitatea lor în apă și într-un mediu intestinal artificial sînt asemănătoare. În mod analog se comportă și absorbția lor în organism, determinată prin măsurarea concentrației lor în aer și determinarea glicemiei.

Burger și colab. (44) pe baza datelor termomicroscopice, IR și a studiilor de solubilizare, descriu patru forme polimorfe.

Forma polimorfă I, cea mai stabilă, este prezentă în produsul comercial și se obține din etanol apos, la pH 1,5, sub forma de prisme rectangulare sau foite; are 127°, $\Delta H = +5,87(\pm 0,17)$ kcal/mol⁻¹; solubilitatea soluției saturate, tamponată la pH 1,5 la 37° (10² mg·ml⁻¹) = 13,7 ± 0,2. Forma polimorfă II, cristalizează lent la temperatura camerei din topitura solidificată sticlos a preparatului comercial. Forma II, are p.t. 117°; solubilitatea soluției saturate, tamponate la pH 1,5 la 37° 102 mgml⁻¹) = 15,3 ± 0,2. Forma polimorfă III are p.t. 114–117°C și solubilitatea: soluție saturată tamponate pH = 1,5, la 37°, 10² mgml⁻¹ = 14,3 ± 0,2.

Forma polimorfă IV foarte instabilă, se formează la 60°C din topitura solidificată sticlos a preparatului comercial, cînd viteza de cristalizare a formei IV este mai mare decît a formei II. Are p.t. 106° și solubilitate: soluție saturată tamponate la pH = 1,5 la 37°, 10² mg·ml⁻¹ 16. La încălzire forma polimorfă III se transformă de la 81°C în forma I ($\Delta H_{III \rightarrow I} = 0,55$ kcal/mol⁻¹) care topește la 128,3°C ($\Delta H_I = 5,85$ kcal/mol⁻¹). Dacă topitura se răcește cu 4°/minut are loc la 93°C cristalizarea (exotermă) a formei IV ($\Delta H = 4,36$ kcal/mol⁻¹), care la încălzire topește la 104,7°C ($\Delta H_{IV} = 4,43$ kcal/mol⁻¹). Dacă se continuă răcirea are loc după cristalizarea formei IV transformarea exotermă la forma II care la 79° se transformă cu absorbție de căldură ($\Delta H_{II \rightarrow I} = 0,52$ kcal/mol⁻¹) la forma I, care topește la 127°C.

Spectrele IR sînt net diferite și pot servi la identificare (fig. 4.119). Pentru a exclude posibilitatea unor spectre mixte ca urmare a acțiunii pre-

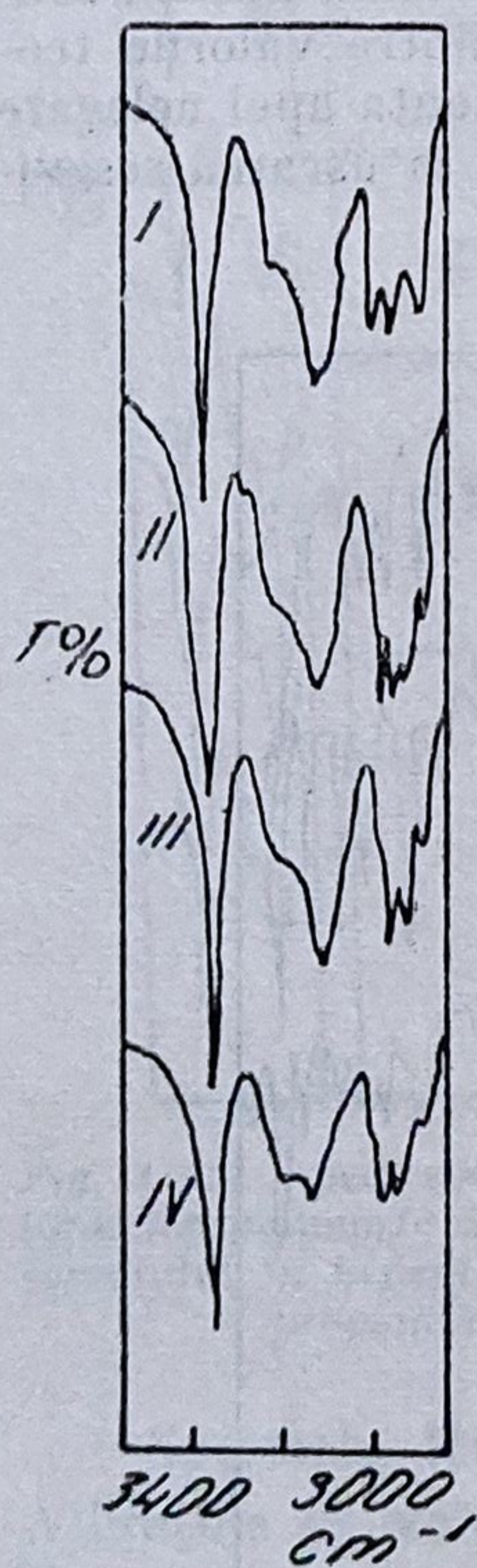


Fig. 4.119. Spectrele IR ale polimorfilor tolbutamidel (KBr).

siunii la repararea tabletelor s-au comparat spectrele în KBr cu spectrele corespunzătoare în nujol.

În soluție tampon (NaCl/HCl/glicerină), $pH = 1,5$ forma IV este mai solubilă, dar prea labilă pentru a fi utilizabilă. Ea se transformă în soluție în forma II, care se solvă cu 12% mai bine la 36°C decât forma I (produsul comercial). Datorită diferențelor mici de solubilitate între formele I și II, nu s-au observat diferențe semnificative între vitezele lor de absorbție. În soluție forma III, nu se transformă în forma I stabilă. Deoarece între aceste forme există cea mai mică diferență de solubilitate (4%) nu s-au putut stabili diferențe între vitezele lor de absorbție.

Al-Saieq și Riley (9) au preparat, descris și caracterizat cu ajutorul spectrelor IR și de difracție a razelor X 4 forme polimorfe ale tolbutamidei. Ele au fost obținute prin răcirea rapidă a unei soluții saturate la 60°C în etanol, n-butanol sau pentanol, pentru forma I; evaporarea lentă din metanol sau etanol, la temperatura camerei pentru forma II; topirea produsului comercial și răcirea la temperatura ordinară, pentru forma IV.

Produsul comercial constituie forma III și are p.t. 128—129° în regiunea 800—1 200 cm^{-1} , iar spectrele de difracție a razelor X prezintă benzi intense la 7,91 Å, pentru formele III și IV.

Formele I, II și III sînt stabile în timp și prezintă valori apropiate a solubilității în apă, spre deosebire de forma IV, extrem de solubilă în apă și puțin stabilă.

La încălzire la 100°C, timp de două ore, toate formele polimorfe ale tolbutamidei se transformă în forma III.

Forma corespunde cu forma B a lui Simmons și forma III a lui Bürger; forma II și IV corespund cu forma II și IV a lui Bürger și forma III cu forma A a lui Simmons și forma I a lui Bürger.

4.2.15. Antihistaminice

4.2.15.1. Bamipină clorhidrat

Clorhidratul de bamipină (Soventol), cu acțiune antihistaminică, antialergică, antiemetică, se prezintă ca o pulbere cristalină cu p.t. 192—195°C; baza p.t. 112—115°. Absorbția maximă la 250 nm (din apă).

Kuhnert-Brandstätter M. (156) a evidențiat, prin metode termomicroscopice existența a două forme polimorfe, I cu p.t. 214—217°C, II cu p.t. 193—196°C, a unui hidrat cu 1,5 moli apă (sescvihadrat) și a unui solvat mixt etanol-apă.

Forma stabilă la temperatura camerei este hidratul, prezent și în produsul comercial, care la încălzire la 60°C cedează apa trecînd în forma I, care la 130°C se transformă în foițe fine ale formei II, care la 160°C trece din nou în forma I. Dacă forma anhidră se lasă 5 ore la 120°C și la o umiditate relativă de 45%, aproximativ jumătate din apă este încorporată din nou, iar după 1—2 zile se obține hidratul pur. Datorită afinității foarte mari pentru apă nu s-au putut prepara solvați puri cu solvenți organici; chiar din etanol anhidru, cristalizează solvatul care conține alături de etanol și apă (1 : 1 : 1).

Spectrele IR ale formelor I și II sînt asemănătoare, în timp ce spectrul hidratului și solvatului diferă de al formei I, datorită prezenței punților de hidrogen.

4.2.16. Antiepileptice

4.2.16.1. Fenitoina

Difenilhidantoina sau fenitoina cu acțiune antiepileptică, este o pulbere microcristalină, incoloră, fără miros, gust amar, insolubilă în apă, solubilă în alcool 1 : 60, acetonă 1 : 30, greu solubilă în eter 1 : 450 și cloroform 1 : 800 ; p.t. 290—295 d ; E(1 cm, 1%) în 0,1 N NaOH ; 235 (228).

Formează două modificări polimorfe, cu solubilități diferite izolate și caracterizate prin difracția razelor X, spectroscopia IR și ATD de către Chakrabarti și col. (61). Forma I prezintă un punct endoterm la 190° care indică pierderea solventului sau o schimbare a stării cristaline ; cealaltă formă polimorfă prezintă două puncte endoterme la 297 și 299°C.

Solubilitatea, dependentă de mărimea particulelor, este mai mare pentru forma I comparativ cu forma II.

Cercetarea biodisponibilității fenitoinii pe câini, în funcție de formă cristalină și mărimea particulelor au arătat că ASC a formei I, $14,8 \mu\text{g/ml}\cdot\text{h} \pm \pm 0,9$ este diferită față de forma II, $13,0 \mu\text{g/ml}\cdot\text{h} \pm 1,6$. Pe de altă parte picul concentrației maxime în sânge este de $3,00 \mu\text{g} \pm 0,25$ pentru forma I, față de $2,63 \mu\text{g/ml} \pm 0,6$ în cazul polimorfului II (62).

4.2.16.2. Fensuximida

Derivat medicamentos succinimidic, cu acțiune antiepileptică, Phensuximid, Milontin sau 1-Metil-3-fenilpirolidin-2,5-diona este o substanță microcristalină, incoloră, puțin solubilă în apă (1 + 250), ușor solubilă în CHCl_3 , solubilă în alcool (1 + 20), eter (1 + 35), p.t. 69—74°. În etanol 50%, E(1%, 1 cm) la 247, 251, 257 și 263 nm ≤ 17 .

Formează trei modificări polimorfe ; din topitură prin solidificare se separă sferuliți care conțin forma III și I. Prin topirea neomogenă a formei III, p.t. 55—57°, se separă sub formă de foițe rectangulare, forma II cu p.t. 60—62° (174). Forma I are p.t. 68—71° se întâlnește în preparatele comerciale și este forma stabilă.

4.2.17. Analeptice

4.2.17.1. Etafedrin clorhidrat

Derivat al efedrinei (feniletanolaminic), cu acțiune analeptică, clorhidratul de (e-2 etilmetilamino-1-fenilpropan-1-ol), Etafedrina sau Novedrina, este o substanță solidă microcristalină, incoloră, solubilă în apă, metanol și etanol, practic insolubilă în benzol, cu p.t. 180—182°, în 0,1 N H_2SO_4 E(1%, 1 cm) la 247, 251, 257 și 263 nm ≤ 8 ; Prezintă două forme polimorfe : I cu p.t. 182—187°, forma II, p.t. 154—158° care se deosebesc prin forma cristalină și spectrele IR între 3 000—2 500 cm^{-1} (176).

4.2.17.2. *Flumetramidul*

Flumetramidul sau 6-(α , α , α -trifluor-p-tolil)-3-morfolinon, cu acțiune analeptică, prezintă cinci forme polimorfe caracterizate cu ajutorul spectroscopiei IR și DSC de către Kuhnert-Brandstätter M. (178). Formele instabile au fost obținute toate împreună prin încălzirea la 58—60°C a unui film de topitură solidificat sticlos.

Forma polimorfă I cu p.t. 126—128°C este forma comercială, stabilă; forma II, cea mai instabilă, are p.t. 116°C și începe să se transforme instantaneu în celelalte forme polimorfe; forma III are p.t. 113°C, forma IV, p.t. 114°C, iar forma V, instabilă, cu p.t. 95—98°C, se transformă de la 60°C în celelalte forme (178).

Spectrul IR al formei I este net diferit de al formelor II și IV și poate servi la identificare (fig. 4.120).

4.2.17.3. *Clorhidratul de phenprometamină*

Clorhidratul de phenprometamină sau clorhidratul de 1-metilamino-2-fenilpropanhidroclorid, simpaticomimetic, prezintă trei forme polimorfe (178). Forma polimorfă I cu p.t. 148°C este forma stabilă la temperatura înaltă. Forma II cu p.t. 135°C este stabilă la temperatura camerei și prezentă în produsul comercial. La încălzire la 115—120°C se transformă în forma I. Formele I și II sînt enantiotrope, temperatura optimă de transformare este între 75—85°C. Forma III este instabilă. Deoarece la încălzire se transformă în celelalte două forme, nu s-a putut determina punctul ei de topire.

Spectrele IR ale celor trei forme sînt net diferite și pot servi la identificare (fig. 4.121).

4.2.18. *Coronarodilatatoare, antiaritmice*

4.2.18.1. *Guanoxifensulfatul*

Guanoxifensulfatul sau 3-fenoxipropil guanidin-sulfat, cu acțiune coronarodilatatoare, antiaritmică, formează cinci forme polimorfe, caracterizate cu ajutorul analizei calorimetrice diferențiale de către Kuhnert-Brandstätter și colab. (178).

Forma polimorfă I cu p.t. 145°C este prezentă în produsul comercial. Forma polimorfă II cu p.t. 141°C, sub forma de ace se obține prin încălzirea la 135°C a topiturii solidificate sticlos a preparatului comercial. Forma polimorfă III cu p.t. 137°C se formează secundar din forma V, la care nu s-a putut determina punctul de topire și care se obține sub forma de sferuliți prin încălzirea topiturii la 100°. Forma IV cu p.t. 131°C se obține alături de forma II prin încălzire la 120°C a topiturii solidificate sticlos. Punctele de topire ale formelor polimorfe I—IV au fost determinate cu ajutorul DSC. Pentru determinarea punctului de topire al formei V, topitura răcită se supune unei încălziri cînd se înregistrează un pic (P_1) care corespunde solidificării formei

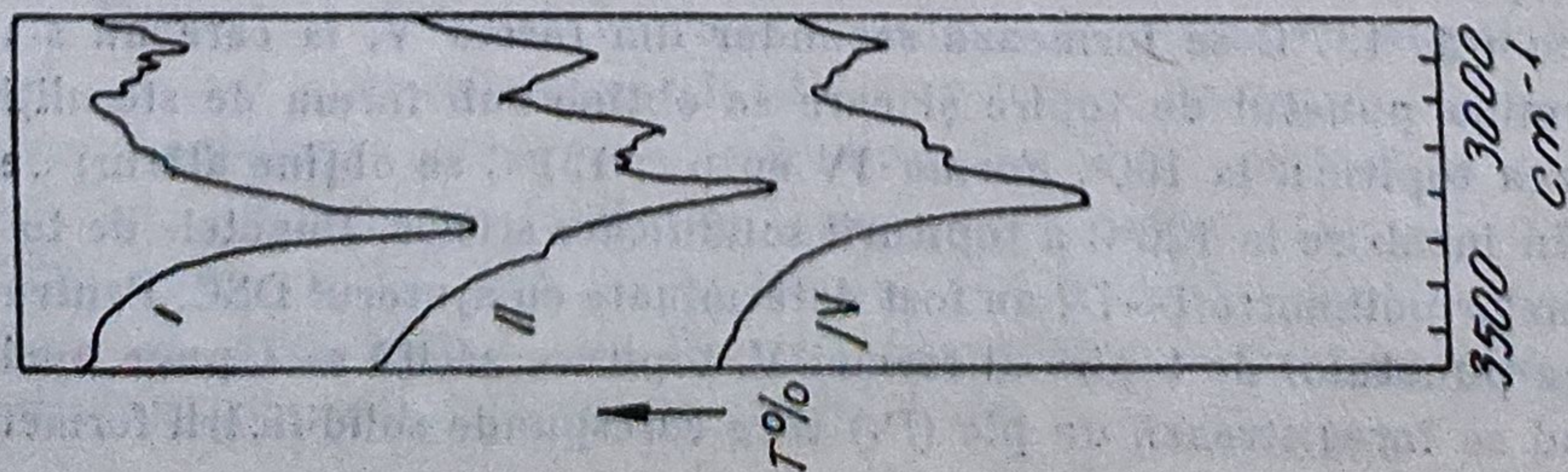


Fig. 4.120. Spectrele IR ale polimorfilor I, II, IV ai flumetramidei.

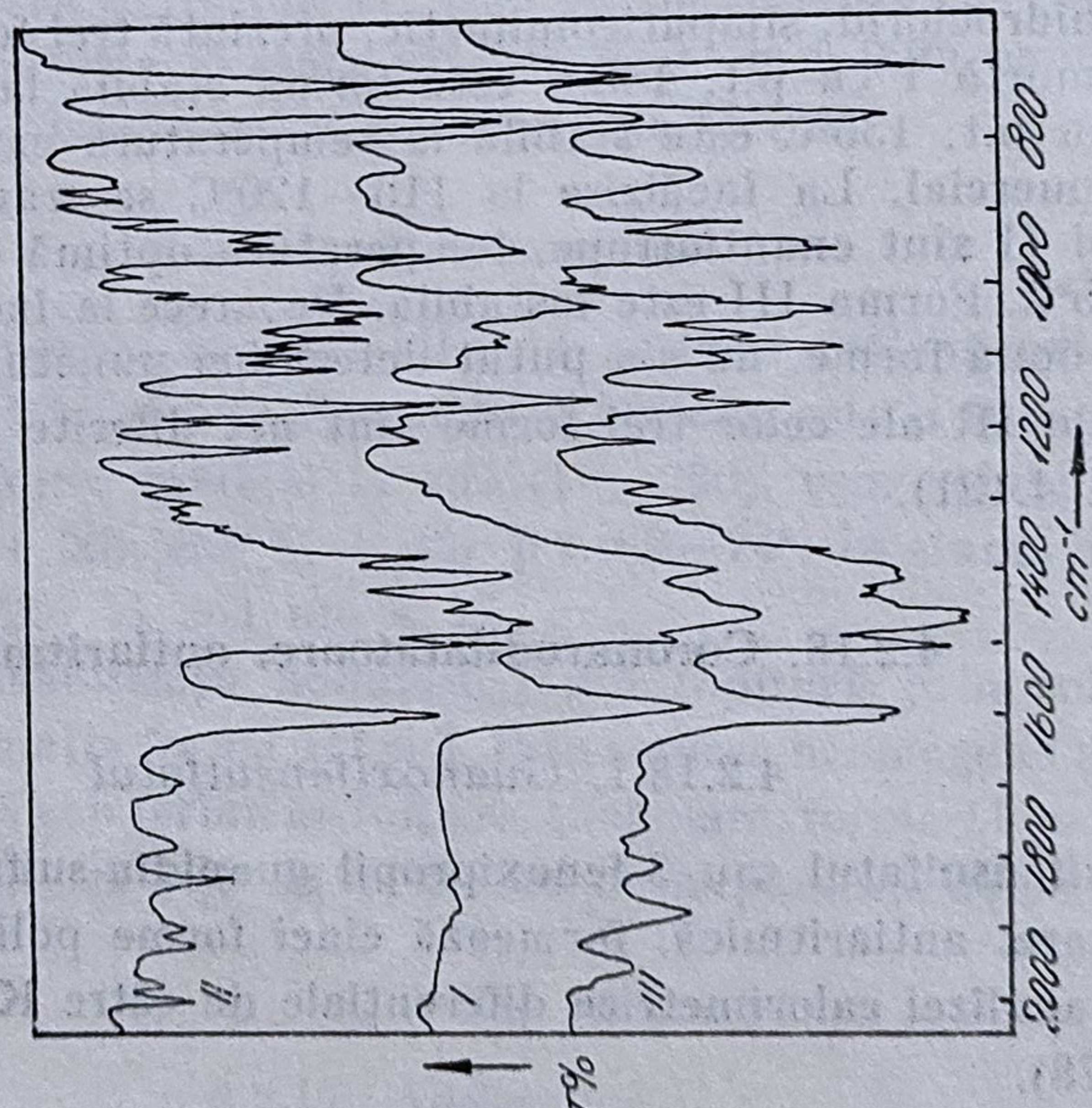


Fig. 4.121. Spectrele IR ale polimorfilor I, II, III ai c orhidratului de fenprometamină.

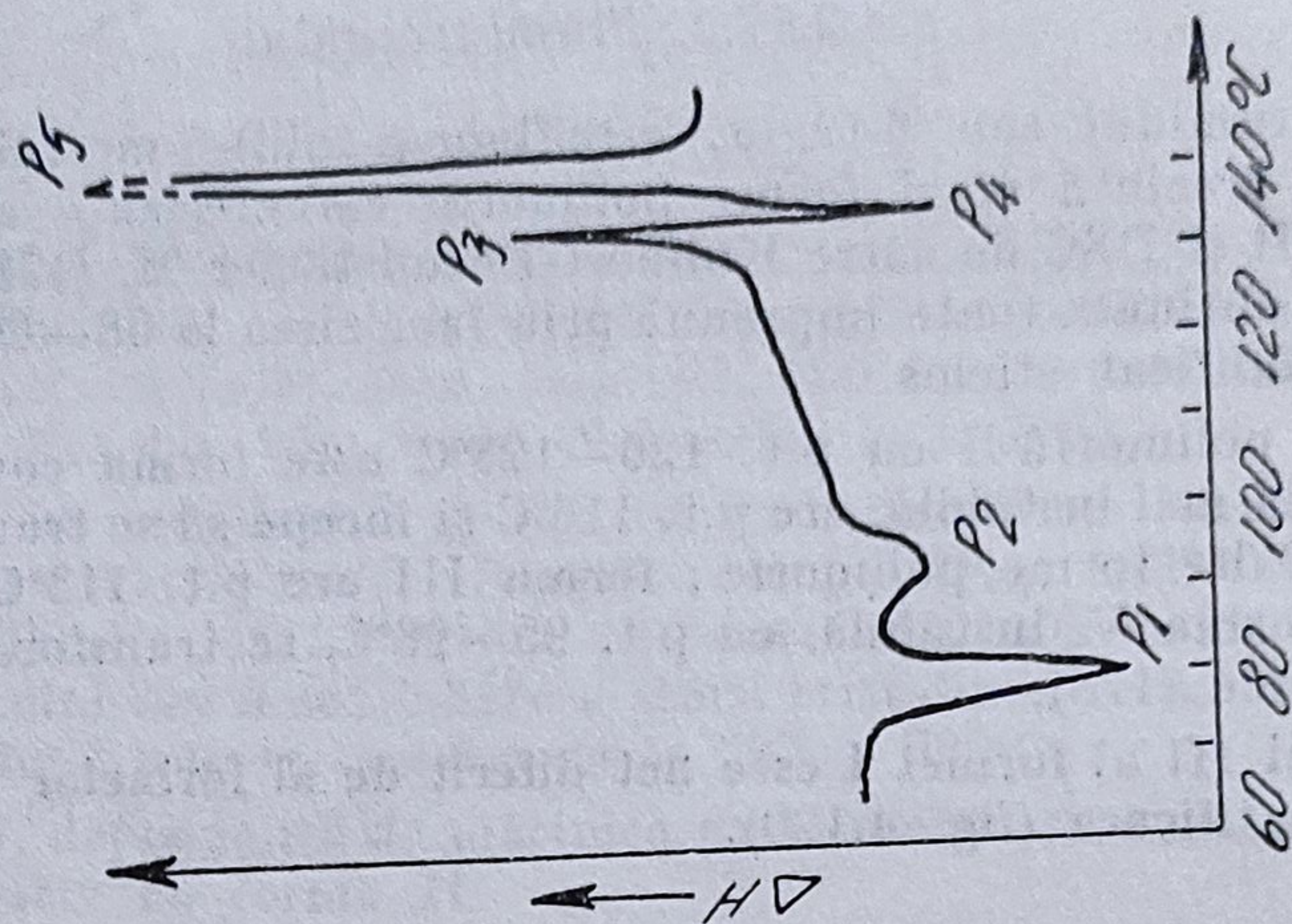


Fig. 4.122. Termograma polimorfilor I, III și V ai sulfatului de guanoxifen.

V, un pic exoterm (P_2) care corespunde transformării formei V la forma III, care topește neomogen (P_3), se solidifică la forma I (P_4) care topește la 145°C (P_5) (fig. 4.122).

Spectrele IR prezintă diferențe foarte mici, încât nu pot fi folosite la identificarea formelor polimorfe.

4.2.18.2. Disopiramida

(4-Diisopropilamino-2-fenil-2-[2-piridil]-butiramida este o substanță medicamentoasă cu acțiune antiaritmică, formează două forme polimorfe, studiate și caracterizate cu ajutorul spectrometriei IR, DSC și difracției razelor X de către Gunning și col. (111).

Forma I, preparată prin cristalizare din ciclohexan are p.t. $86-88^\circ$, iar forma II prin încălzire la 76° a formei I timp de 10 zile, are p.t. 97° . Vitezele de dizolvare în HCl 0,1 N, 0,001 N și în apă la 37°C a celor două forme polimorfe nu prezintă diferențe semnificative, ceea ce sugerează că temperatura de 37°C este apropiată de temperatura de tranziție, la care energiile libere a celor două forme sînt egale. Concentrațiile plasmatice între 1,5–6 ore nu prezintă diferențe semnificative. A fost studiată cinetica de trans-

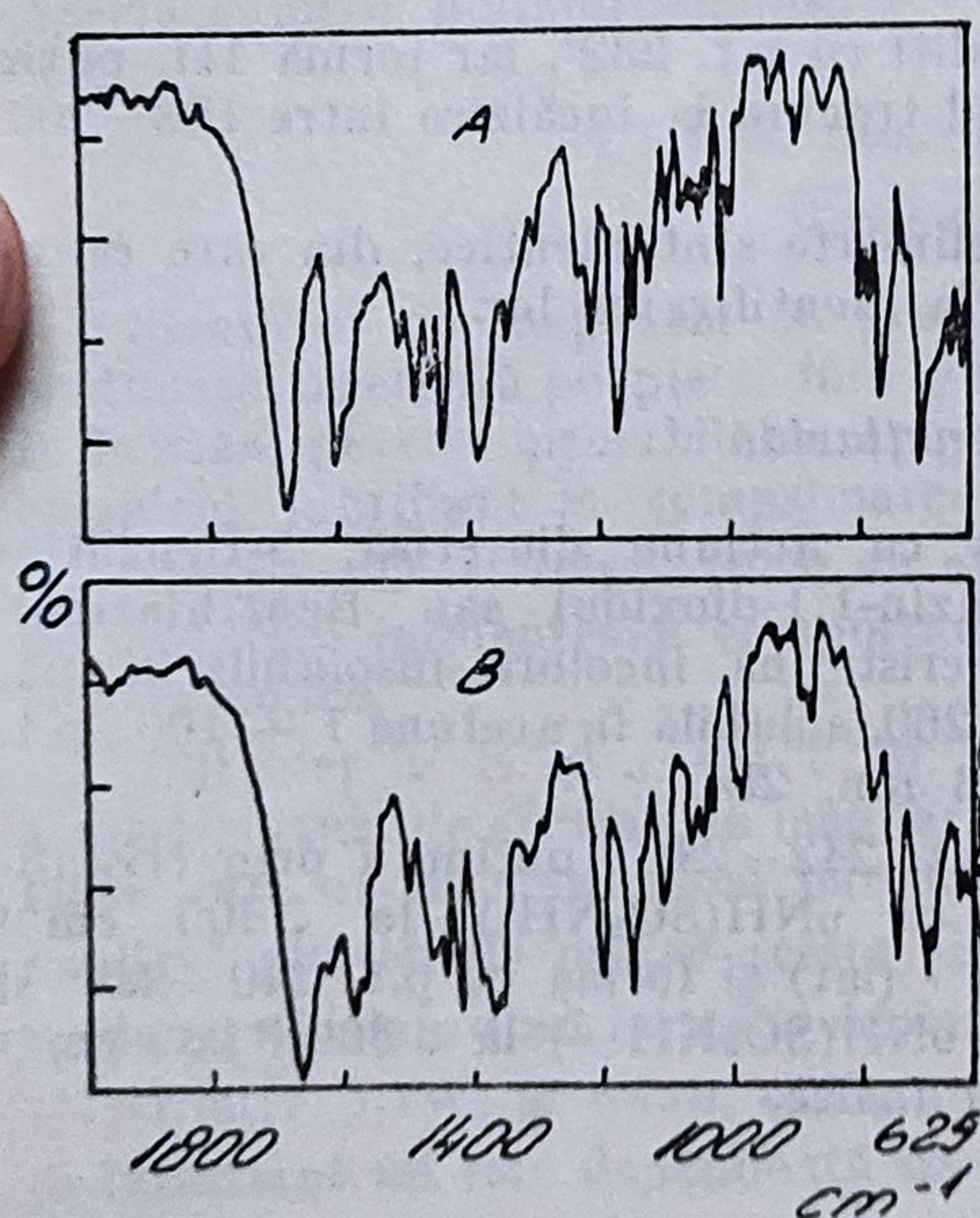


Fig. 4.123. Spectrele IR ale polimorfilor I(A), II(B) ai disopiramidei.

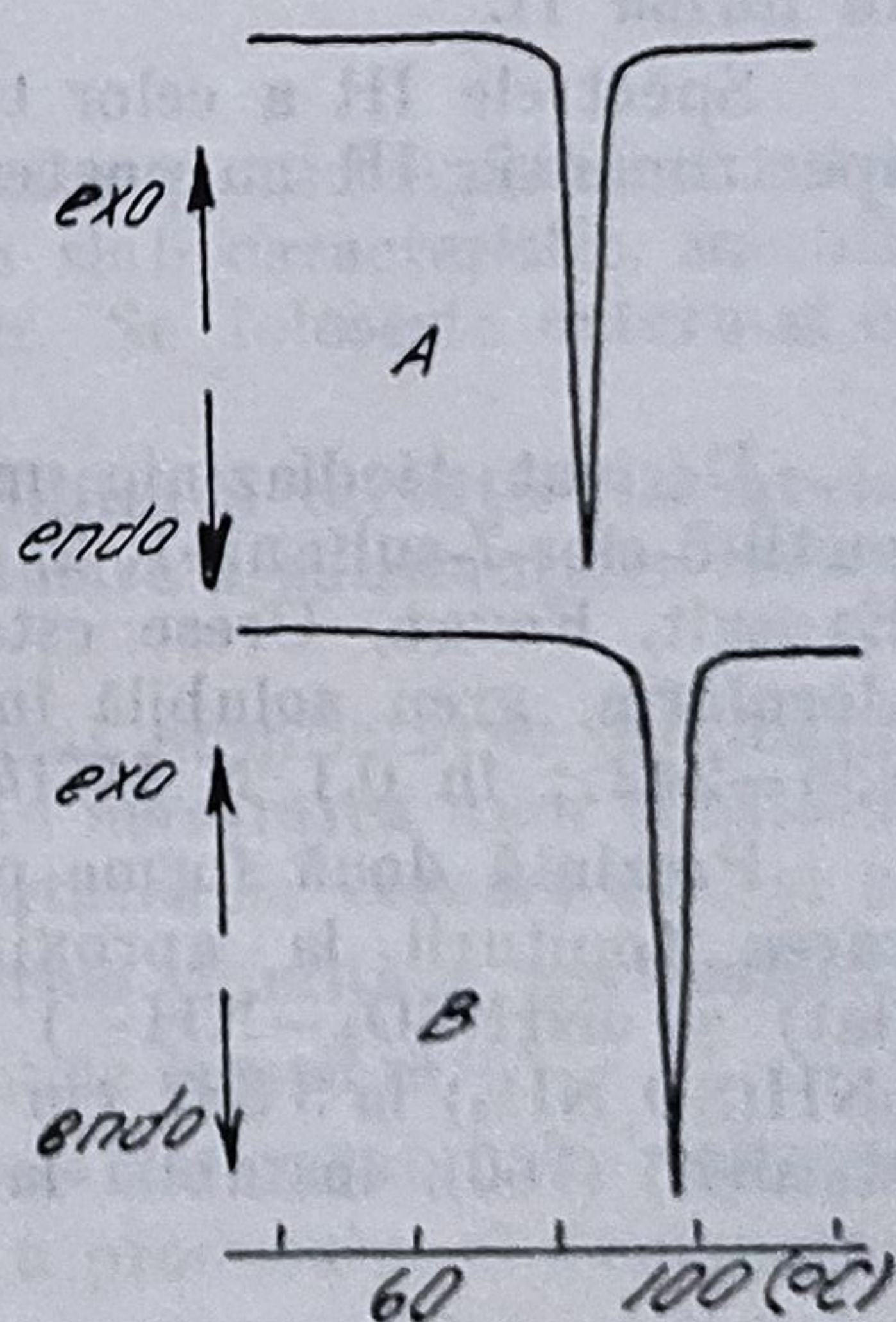


Fig. 4.124. Curbele DSC ale polimorfilor I(A) și II(B) ai disopiramidei.

formare a stării solide corespunzătoare tranziției formei I în forma II utilizînd raportul între ariile endotermelor lor de topire și s-a calculat energia de activare egală cu 144 kJ mol^{-1} .

Spectrele IR, DSC a formelor I și II ale disopiramidei, fig. 4.123–124 și difracția razelor X prezintă deosebiri de la polimorf la polimorf, constituind parametrii de identificare și caracterizare.

4.2.19. Diuretice

4.2.19.1. Amisometradina

Derivat pirimidinic cu acțiune diuretică, 6-amino-1-metilalil-3-metiluracilul sau Amisometradina, Rolicton este o substanță cristalină, incoloră, solubilă în alcool, acetonă, greu solubilă în apă, practic insolubilă în eter, p.t. 173–175°. În metanol E (1%, 1 cm) 267 nm, 1 060; în 0,1 N H₂SO₄ la 269 nm, 1 030. Prezintă două modificări polimorfe: forma I cu p.t. 172° produs comercial și forma II, cu p.t. 148°, studiate cu ajutorul termomicroscopiei, DSC și a spectrelor IR de către Kuhnert-Brandstätter și Bösch (176). Forma I a fost obținută termomicroscopic prin răcirea lentă a topiturii sub formă de sferuliți. Spectrele lor IR sînt diferite.

4.2.19.2. Bumetamida

Acidul (3-butilamino-4-fenoxi-5-sulfanoil benzoic) sau Bumetamida, substanță medicamentoasă cu acțiune diuretică, formează trei forme polimorfe, care pot fi obținute din topitura produsului comercial, care constituie forma I, cu p.t. 235°, conform schemei (29).

Forma polimorfă II formează sferuliți cu p.t. 232°, iar forma III, puțin stabilă, suferă o transformare solid-solid trecînd la încălzire între 100–200° în forma II.

Spectrele IR a celor trei forme polimorfe sînt identice, din care cauză spectrometria IR nu poate fi utilizată la identificarea lor.

4.2.19.3. Benzthiazida

Derivat tiodiazinic medicamentos cu acțiune diuretică, 3-Benziltio-metil-6-clor-7-sulfanil-1, 2, 4-benzotiadiazin-1,1-dioxidul sau Benzthiazidul, Exosalt, Fovan, Urese este o pulbere cristalină, incoloră, insolubilă în apă, cloroform, greu solubilă în alcool 1 + 260, solubilă în acetonă 1 + 100; p.t. 236–242°; în 0,1 N HCl/alcool la 283 nm, 284.

Prezintă două forme polimorfe I p.t. 242–246°, obținută prin cristalizarea topiturii la aproximativ 200° cu $\nu_{\text{NH}}(\text{SO}_2\text{NH}_2)$ la 3 405 cm⁻¹ (lat) și $\nu_{\text{NH}}(\text{SO}_2\text{—NH—})$ la 3 270 cm⁻¹ (lat) și forma cu p.t. 240–244° și $\nu_{\text{NH}}(\text{SO}_2\text{NH}_2)$ la 3 387 cm⁻¹ (ascuțit) și $\nu_{\text{NH}}(\text{SO}_2\text{NH—})$ la 3 300/3 280 cm⁻¹ (ascuțit) (160), instabilă la temperaturi înalte.

4.2.20. Acizi grași și săruri

4.2.20.1. Generalități

Cloramfenicolul cristalizat și recristalizat din 12 solvenți uzuali nu prezintă nici un semn de polimorfism (29). Studiați în mod analog acidul palmitic, stearic și succinic, utilizați pentru esterificarea cloramfenicolului în preparate farmaceutice, au scos în evidență prezența polimorfismului în cazul acidului palmitic și acidului stearic. Acești acizi există în două forme polimorfe: forma I stabilă și forma II, metastabilă. La esterificarea cloramfenicolului

cu acești acizi ar fi de așteptat ca acidul palmitic și acidul stearic, acizi grași cu catenă laterală lungă, cuplați cu o moleculă mare și voluminoasă care nu prezintă forme polimorfe să-și piardă starea lor proprie de polimorfism sau să-și extindă această proprietate la esterul format. Efectul esterificării este însoțit de o creștere însemnată a stabilității formelor polimorfe existente la palmitatul (stearatul) de cloramfenicol (274).

Singleton și col. au arătat că acidul palmitic și stearic formează numai două modificări polimorfe, o formă stabilă C sau I și o formă metastabilă B sau II (274), existența celor două forme polimorfe a fost confirmată de către cercetările lui Borka (29), utilizând DSC, termomicroscopia și spectrele IR.

Punctele de tranziție ale formei II a acizilor palmitic și stearic, la o viteză de încălzire de 8°/minut, au valorile 41°, respectiv 53°C.

Spectrele IR a celor două modificări polimorfe prezintă diferențe în regiunile spectrale 1300 cm⁻¹ și 900 cm⁻¹.

Formele II, metastabile, ale acestor acizi au o stabilitate de câțiva ani și sînt insensibile la stresuri mecanice.

Deoarece acizii grași cu catenă scurtă, în general, nu prezintă forme polimorfe, în prepararea esterilor medicamentoși, utilizarea acestora ar mări șansele evitării polimorfismului.

4.2.20.2. Stearatul de magneziu (C₁₃H₂₇COO)₂Mg

Stearatul de magneziu se prezintă ca o pulbere microcristalină albă, onctuoasă, aderentă pe piele, fără gust, cu miros slab caracteristic, solubilă în benzen, practic insolubilă în apă, alcool și eter. Se folosește extern și ca excipient lubrifiant la comprimare.

Hanssen D. și colab. (116) au arătat că modificarea calității stearatului de magneziu influențează comportarea la comprimare a substanțelor farmaceutice solide.

Bütchier A. E. și Jones T. M. (48) au analizat proprietățile lubrifiante a două sorturi de stearat de magneziu A și E, prin măsurarea unor constante fizice cum ar fi: densitatea particulelor, comportarea la cernere etc. și au explicat diferențele dintre aceste sorturi prin forma diferită a particulelor; unele particule avînd formă aciculară (K), iar altele lamelară (A).

Müller B. W. și colab. (225) arată că eficiența stearatului de magneziu ca lubrifiant nu este dependentă de starea fizică a produsului ci de structura cristalină. O reducere a conținutului în apă prin uscare termică modifică proprietățile săpunului, datorită transformării dintr-o structură ortorombică sau monoclinică într-un cristal cu o structură hexagonală care poate fi caracterizată ca fază B. Astfel, ATG și ATD a celor două sorturi indică două pierderi în greutate atribuite unei pierderi din apa absorbită fizic sau inclusă în rețeaua cristalină (fig. 4.125).

Produsul E prezintă o pierdere în greutate de 6,65%, iar produsul A de 3,25%. Müller (225) obține prin metoda precipitării folosind o soluție coloidală de stearat de amoniu și o soluție apoasă de clorură de magneziu,

dependent de pH, cristale de stearat de magneziu de diferite forme. Astfel, dintr-o soluție apoasă, slab bazică, se obțin cristale aciculare, în timp ce dintr-o soluție slab acidă, se obțin cristale lamelare.

Spectrul de difracție a razelor X prezintă pentru forma lamelară (A) o transformare la 50–60°C și apoi la 120°C ambele forme (A și K) suferă noi

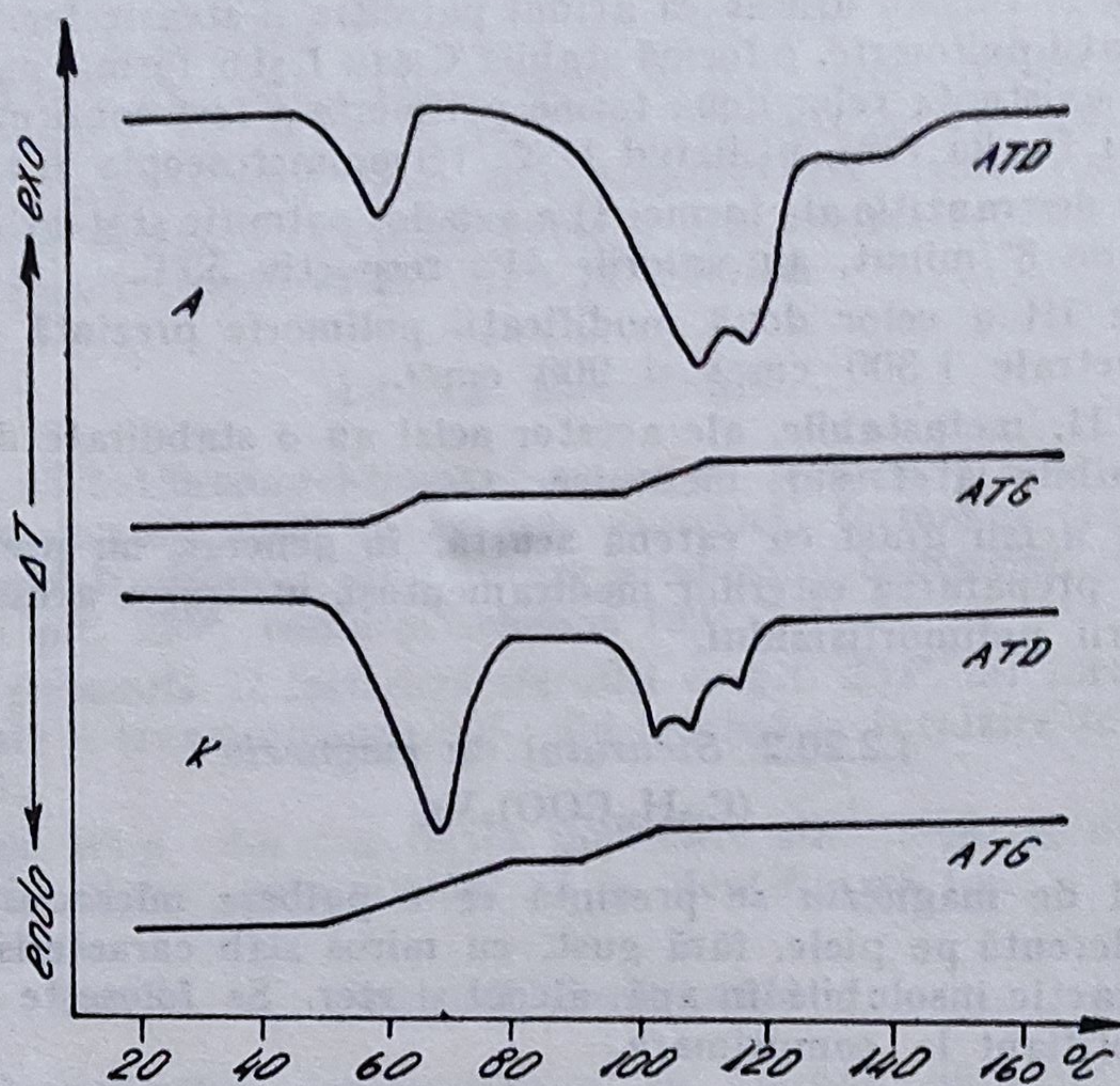


Fig. 4.125. Curbele ATD și ATG a sorturilor A și K ale stearatului de magneziu.

tranziții cu apariția unui lichid cristalin viscos. În final la 170°C componentele se transformă într-un lichid izotrop. Din aceste rezultate autorii au dedus că forma aciculară (K) reprezintă un trihidrat, iar forma lamelară (A) un dihidrat. Dacă aceste forme sînt uscate la 40°C la vid, timp de 6 ore, se formează un monohidrat. Deci, odată cu creșterea temperaturii, distanța dintre legături crește și cristalul se rupe. Aceste săpunuri nu mai au proprietăți lubrifiante și se utilizează numai ca agenți de control ai viscozității în lichide nepolare. De aceea, stearatul de magneziu folosit ca lubrifiant trebuie să fie uscat la o temperatură de aproximativ 60°C pînă cînd substanța ajunge la un conținut de 5% apă. Cu ajutorul unei camere de raze X, autorii au determinat distanța dintre planuri d_{001} , care pentru forma moleculară este mai mică (47,3 Å) decît pentru forma lamelară (52,6 Å), datorită unui unghi de înclinație a legăturilor catenelor de carbon mai mare pentru forma aciculară ($\beta = 118,7$) decît pentru forma lamelară ($\beta = 97,9$). Creșterea de apă determină o creștere a unghiului de înclinație.

4.2.21. Picrați

În cadrul substanțelor medicamentoase, picrații sînt utilizați adesea în scop analitic. Borka și colab. (32) (228) îi folosesc la studiul modificațiilor polimorfe ale benzocainei (228), azaperonei (29), clorpromazinei (29).

4.2.21.1. Picratul de benzocaină

Anestezina sau benzocaina (p-aminobenzoatul de etil) este o pulbere cristalină, incoloră, cu gust amar, p.t. $88-92^{\circ}$, insolubilă în apă (1 : 2 500), ușor solubilă în alcool, eter, cloroform, cu acțiune anestezică locală. În alcool E(1%, 1 cm), la 221 nm, 553 ; la 294 nm, 1 340 ; în 0,1 N HCl, E(1%, 1 cm) la 227 nm, 788 ; la 272 nm, 101 ; la 278 nm, 99.

Picratul de benzocaină cu p.t. $129-132^{\circ}$ este folosit de unele farmacopee, ca de exemplu cea nordică (1963) ca test de identificare a benzocainei. După indexul Merck ed. 8 din 1968, p.t. al picratului de benzocaină este 134° .

Nielsen și Borka (228), au arătat că picratul de benzocaină, încălzit timp de 2 sau mai multe ore la 105°C , se transformă într-o altă modificare polimorfă, mai stabilă, cu p.t. $162-163^{\circ}$. Picratul de benzocaină cu p.t. $129-132^{\circ}\text{C}$ reprezintă o formă polimorfă metastabilă ; în stare pură această modificare se topește la $132-133^{\circ}$ și rămîne topită atît timp cît se menține această temperatură. Resolidificată se topește la 162° .

Spectrele IR ale celor două modificatii polimorfe prezintă deosebiri mai ales la $3\,500\text{ cm}^{-1}$ și între $1\,500-1\,700\text{ cm}^{-1}$, fapt care a dus la modificarea testului de identificare a benzocainei în noua ediție a farmacopeei nordice (1973), după cum urmează :

— „Picratul de benzocaină are un p.t. între $161-164^{\circ}$; el formează și o modificare metastabilă cu p.t. $129-132^{\circ}$, care în cursul determinării p.t. nu se transformă în toate cazurile în modificatia stabilă, cu p.t. ridicat“.

Reluînd cercetările efectuate asupra dimorfismului picratului de benzocaină, Borka și Kuhnert-Brandstätter (32) au studiat în topitură și în soluție sistemul benzocaină-acid picric. Amestecul echimolecular conține 4 forme polimorfe ; se formează în același timp un picrat dimorf, enantiotrop, notat de autori cu A și B, cu punct de topire neomogen, care conține 2 moli benzocaină : 1 mol acid picric.

Modificatia A este stabilă la temperatură joasă față de B, stabilă la temperatură ridicată față de A ; punctul de tranziție este la 111°C .

Cristalizarea spontană la 90°C a picratului de benzocaină echimoleculară duce la formarea a trei modificatii polimorfe, sub formă de sferuliți, după cum urmează :

— forma polimorfă I apare foarte rar spontan din topitură ; se obține prin însămînțarea topiturii la 140° ; este forma stabilă cu p.t. 162° ;

— forma polimorfă II, cu p.t. 128° ; sferuliți netezi, incolori ;

— forma polimorfă III, cu p.t. 125° ; sferuliți cu formă neregulată, colorați în brun-gălbui, inițial stabili în etanol ;

— forma polimorfă IV, cu p.t. 125° , sferuliți sub formă de ace fine, colorați în brun, complet solubili în etanol, care se diferențiază greu de cei ai formei III. Modificatia III apare însă din cristale reziduale prin răcirea lentă a topiturii sub formă de plăcuțe, sau chiar spontan prin răcirea lentă a topiturii la aproximativ 115° sub formă de plăci. Modificatia IV cristalizează

prin răcirea lentă a topiturii sub formă de sferuliți fibroși, sau sub formă de ace.

Prin cristalizare din solvenți nu s-au separat decât formele I și II, cu p.t. mai mari cu 1–2°, comparativ cu aceleași forme izolate din topitură. Din

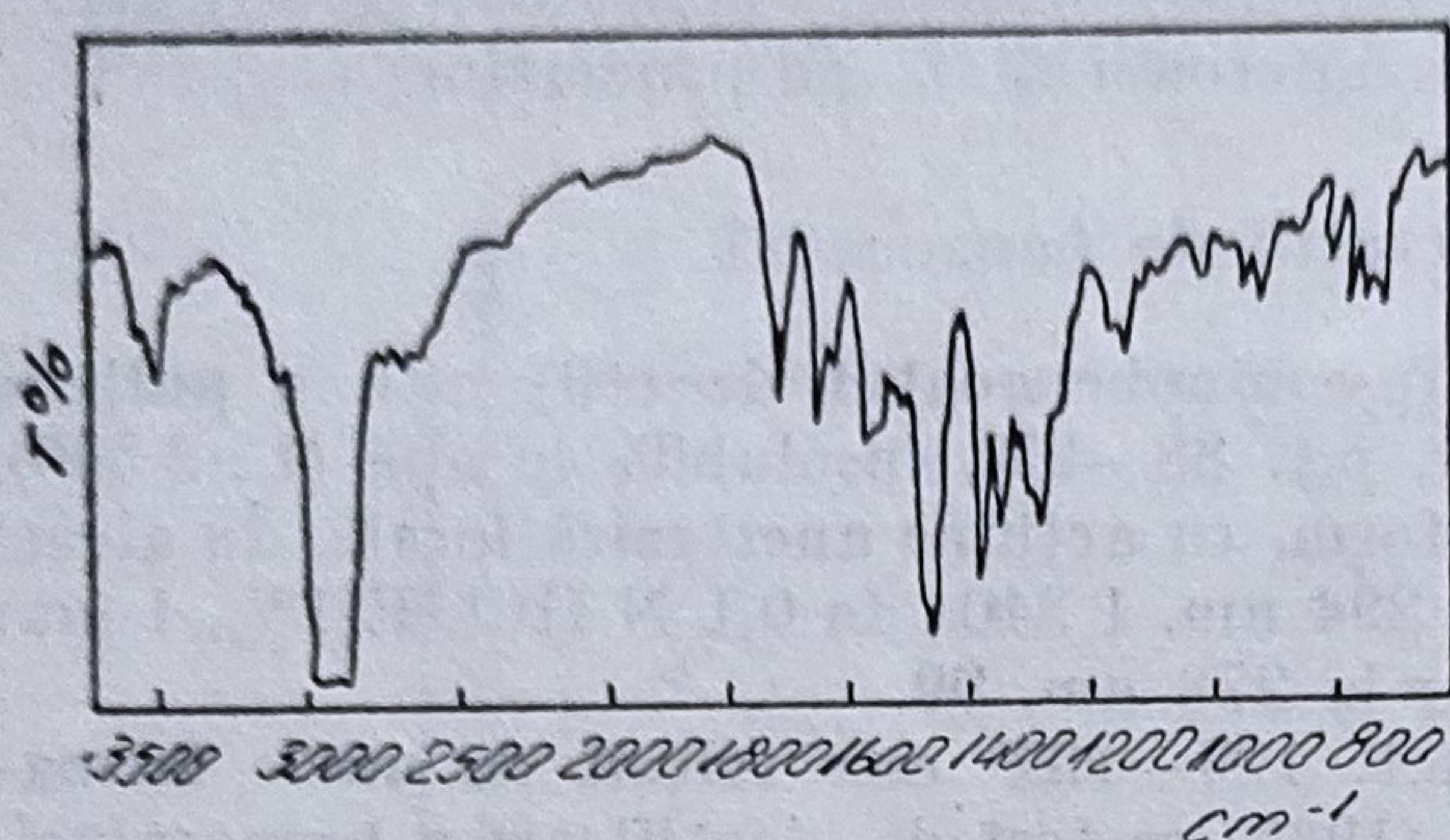


Fig. 4.126. Spectrul IR al hidratului picratului de benzocaină.

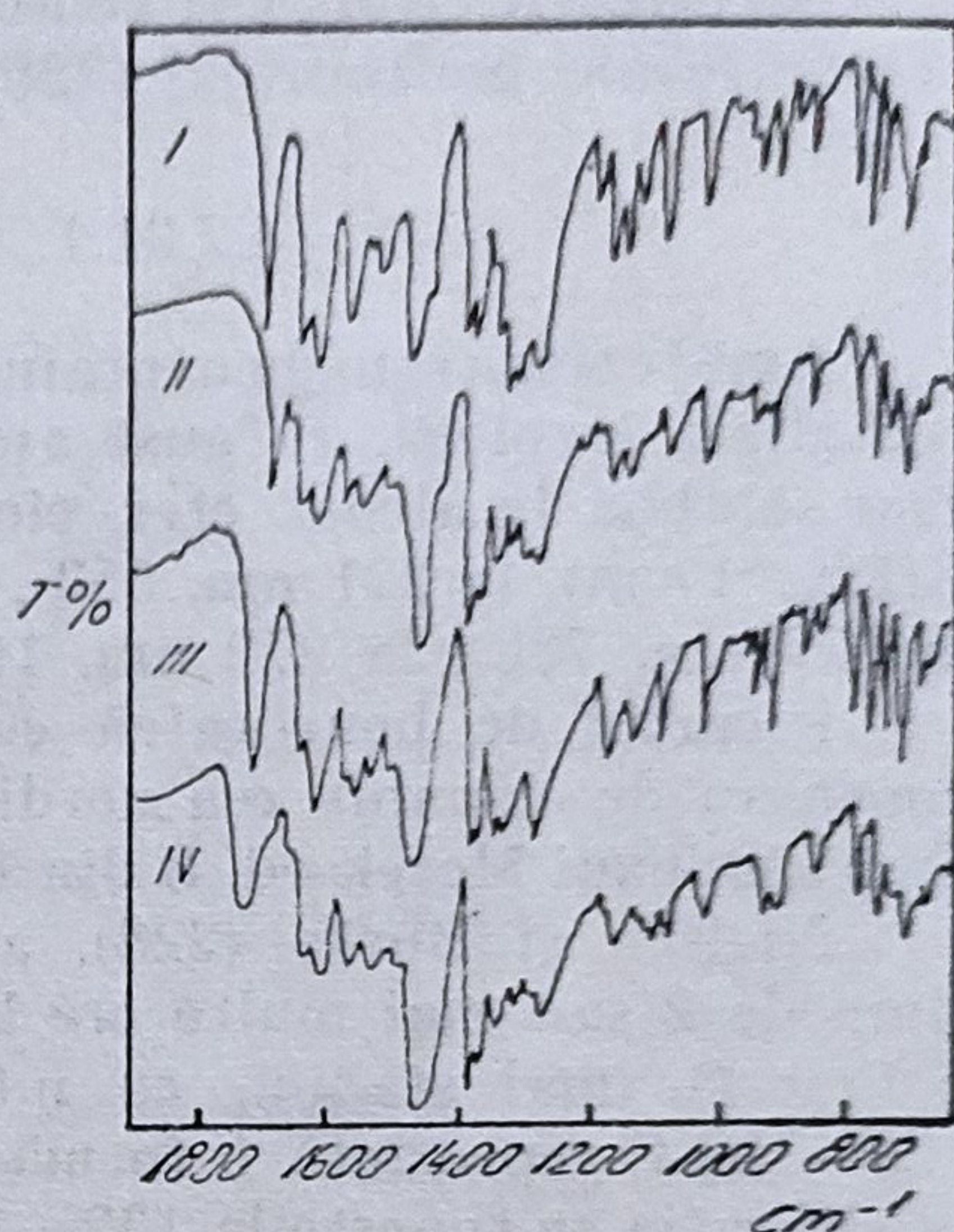


Fig. 4.127. Spectrele IR ale formelor polimorfe ale picratului de benzocaină echimolecular.

solvenți apoși cristalizează monohidratul. Prin uscarea cristalelor aproximativ 5 minute la 105°, majoritatea lor prezintă p.t. al formei II, iar după 60 minute predomină forma I.

În figurile 4.126 și 4.127 sînt reproduse, după autorii citați, spectrele IR ale hidratului și modificațiilor polimorfe I–IV ale picratului de benzocaină.

Spectrele modificațiilor I și II, cristalizate din topitură sau solvenți sînt identice, cu excepția hidratului. Se observă astfel diferențieri nete, datorate grupării carbonil pentru cele trei modificații care apar la 1 698 respectiv la 1 688, 1 708 și 1 731 cm^{-1} pentru modificațiile I, II, III și IV.

4.2.21.2. Picratul de azaperonă

Picratul de azaperonă, obținut prin dizolvarea la încălzire a 0,6 g substanță în 3 ml HNO_3 2M și 27 ml apă, răcire și tratare cu 10 ml soluție acid picric 0,04 M, are un p.t. 196°.

Diagrama de compoziție azaperonă, acid picric prezintă două puncte eutectice la 88° și 111°. Prin precipitare se obține picratul în care raportul azaperonă : acid picric este de 1 : 2, iar din topitură 1 : 1, cu domenii proprii de existență. Astfel monopicratul există la un conținut cuprins între 0–60% acid picric g/v, iar dipicratul între 30–100% g/v. În zona lor de suprapunere, autorii (29) au observat două puncte de topire, care indică, în mod normal, existența polimorfismului.

4.2.21.3. Picratul de clorpromazină

Clorpromazina clorhidrat formează cu acidul picric un picrat, colorat în portocaliu, utilizat de farmacopeea nordică (237) în scop analitic. Se obține prin dizolvarea a 0,10 clorhidrat de clorpromazină în 10 ml etanol 96% care se amestecă cu 10 ml soluție acid boric 0,04 M.

Borka (29) a arătat că picratul de clorpromazină poate precipita din soluție în funcție de temperatură în două forme polimorfe I și II. Forma I colorată în portocaliu, precipită la temperatură joasă 0—18°, are p.t. 174—177°C iar forma II precipită la 40—45°C, colorat în roșu brună, are p.t. 157—158°. Spectrele lor IR prezintă unele diferențe în regiunea spectrală 850 și 1 450 cm⁻¹. La 140°C are loc o transformare rapidă de tip solid-solid a formei II în forma I, însoțită de schimbarea culorii.

4.2.22. Polimorfismul altor substanțe medicamentoase

4.2.22.1. Aladiona

Acidul 2-1(2H)-oxo-2-ftalazinil metilbenzoic a fost studiat cu ajutorul termomicroscopiei, DSC, spectrometriei IR și difracției razelor X, polimorfismul acidului 2-1(2H)-oxo-2-ftalazinil metilbenzoic, utilizat sub denumirea de Aladiona (Le petit) ca antiinflamator de sinteză. Au fost preparate 2 forme polimorfe cristaline și una amorfă (89).

Forma I are p.t. 210°, $\Delta H = 9,38$ kcal/mol și $\Delta S = 19$ cal/mol K°. Forma II se topește la 200° și cristalizează imediat în forma I, cu p.t. 210°. Forma III se transformă la 165° în forma I.

Din studiul benzilor de vibrație ale grupărilor funcționale a spectrelor IR în nujol (fig. 4.128, autorii presupun că forma I, cristalizată, ar exista sub formă de dimer (I) prin legături de hidrogen ale grupării carboxilice ale celor doi monomeri. Formele II și III sînt monomeri cu o legătură de hidrogen intramoleculară la care participă gruparea hidrazid-carbonilică și H-carboxilic (II).

Spectrul IR al produsului amorf indică un amestec de mono și dimer, ultimul predominînd.

4.2.22.2. Acidul chenodeoxicholic

Este folosit recent în terapeutică ca agent de fluidificare al calculilor biliari radiotransparenți (84), utilizînd ATD și difracția razelor X; Giuseppetti și Paciotti (99) au evidențiat și caracterizat trei forme polimorfe cristaline și una amorfă a CDCA, două din ele, I și II, fiind citate și de alți autori (219) (282), p.t. determinate prin ATD și termomicroscopie (Kofler), cît și de ΔH de topire, în J/mol, au valorile: I 168°; 166—160°; $1\,552 \pm 14$; II 138°; 137—38°; $1\,245 \pm 7$; III 115; 117—119°; 821 ± 17 ; forma amorfă are p.t. 107° (Kofler).

Spectrele IR nu prezintă diferențe semnificative.

Mosbach și colab. (219) au descris și o formă polimorfă cu p.t. în jur de 140°, amorfă, izotropică la lumină polarizată, care nu prezintă nici un max. la difracția razelor X.

4.2.22.3. Alprenelol clorhidrat

Derivat medicamentos 2, 3-di-oxipropilaminic, cu acțiune simpatolitică, Alprenelolul, Aptin sau clorhidratul de 1-(2-alilfenoxi)-3-isopropilamino-propan-2-ol este o substanță incoloră, cu p.t. 107—112 (baza p.t. 57—59); în etanol R(1%, 1 cm) la 271 nm, 65; la 277 nm, 60. Formează două modificări polimorfe: forma I, la răcirea topiturii la 40—50°, sub formă de sferuliți și forma II sub formă de plăcuțe, cu p.t. 77—80° (174).

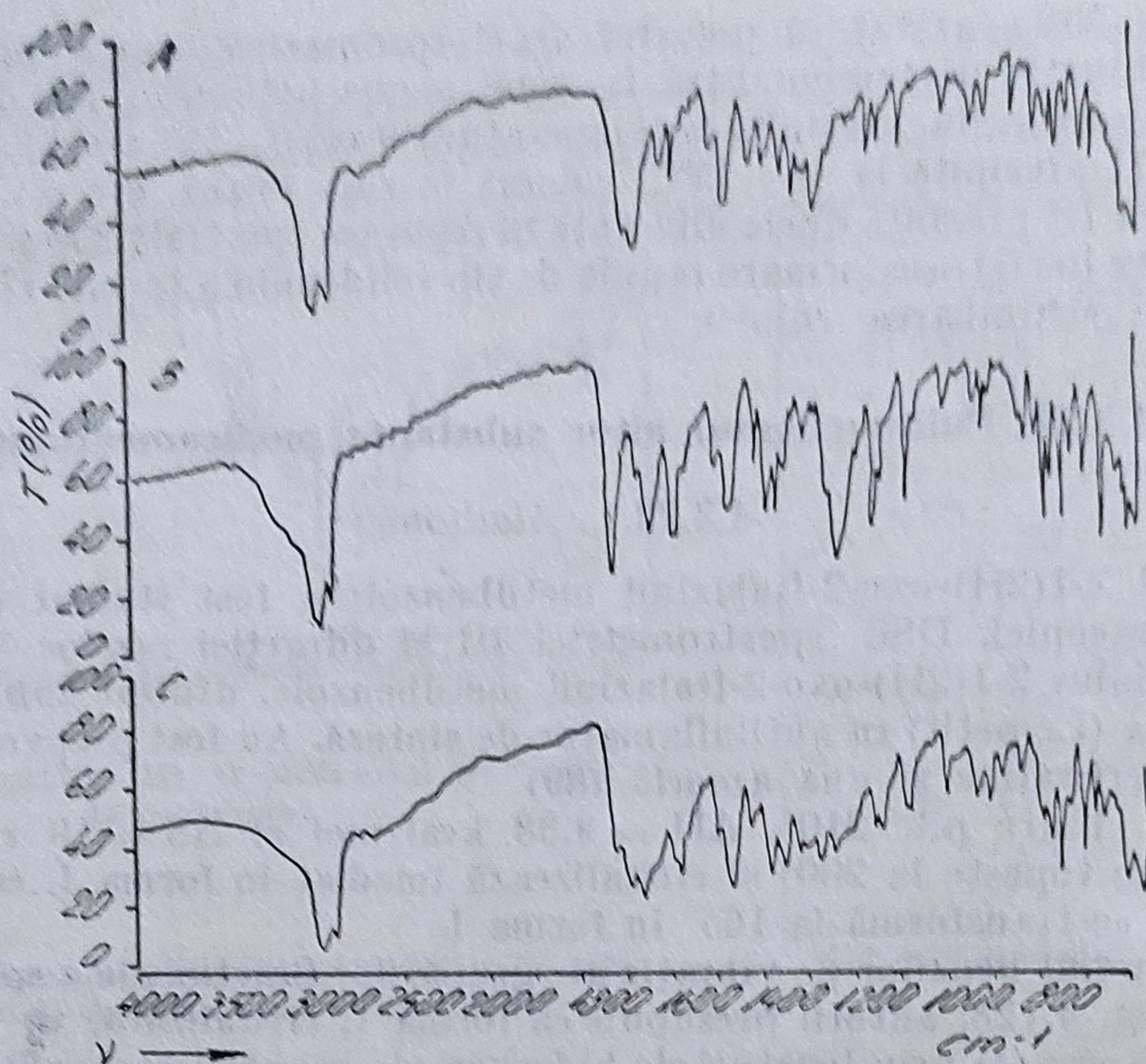


Fig. 4.128. Spectrele IR ale polimorfilor I, II, III și amorse ale aladinei: A = forma I; B = formele II și III; C = forma amorfă.

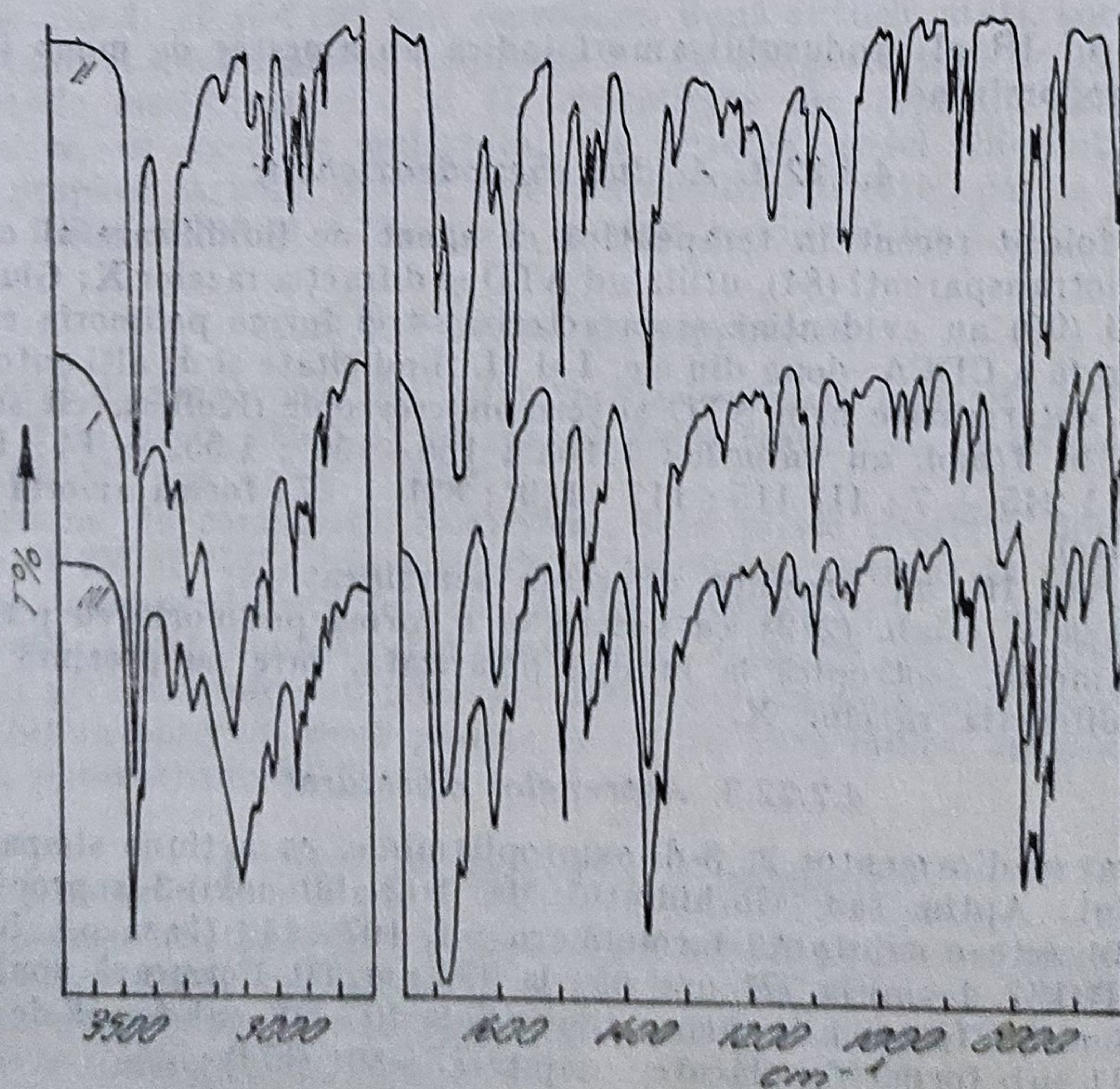


Fig. 4.129. Spectrele IR ale polimorfilor I, II, III ai elheptamidei.

4.2.22.4. Ciheptamida

Ciheptamida formează trei modificări cristaline polimorfe, puse în evidență și cercetare cu ajutorul DSC și spectroscopiei IR (178). Forma II cu p.t. 185° este stabilă la temperatura ordinară și constituie produsul comercial. La încălzirea pulberii cristaline se formează forma I, sub formă de sublimat, cu p.t. 192° , transformarea este enantiotropă și se observă cel mai bine la $160-180^{\circ}$. Forma III este nestabilă și se poate obține prin răcirea lentă a topiturii. Spectrele IR ale formelor I, II și III sînt indicate în figura 4.129, ele fiind asemănătoare pentru formele II și III, cu deosebiri mai ales în domeniul $750-780\text{ cm}^{-1}$, în care polimorful I, prezintă o bandă dublă, iar III una triplă (178).

4.2.22.5. Diafenilsulfona

Diafenilsulfona, Bis(amino-4-fenil) sulfona, Dapsona, Sulfona este o substanță cristalină, alb-gălbuie, fără miros, insolubilă în apă, solubilă în alcool 1 : 50, foarte puțin solubilă în eter, cloroform, p.t. $175-9$. Are o acțiune antipelagroasă și prezintă patru forme polimorfe și un hidrat : I p.t. 179° ; II p.t. 177° ; III și IV p.t. 170° . Forma III la încălzire la 80 ± 2 trece în forma II, care este foarte stabilă pînă la punctul de topire. Polimorful I cristalizează din topitură, este enantiotropic cu II; enantiotropism există și între forma I și III. Transformarea formei III în II are loc în mod continuu și independent de nuclee, din care cauză p.t. al formei III nu poate fi determinat.

Forma IV se obține alături de forma III, la încălzire la $50-70^{\circ}$ a unui film al topiturii, în prezența unor picături de solvent se transformă ușor în forma III, transformare care are loc foarte lent de la sine. La încălzirea preparatelor care conțin ambii polimorfi, modificarea III se transformă spontan în II, iar începînd cu temperatura de 110° are loc și transformarea formei IV în II.

Diagrama curbelor presiunii de vapori a celor patru modificări polimorfe ale Dapsonei este indicată în figura 4.130. Se observă că forma III

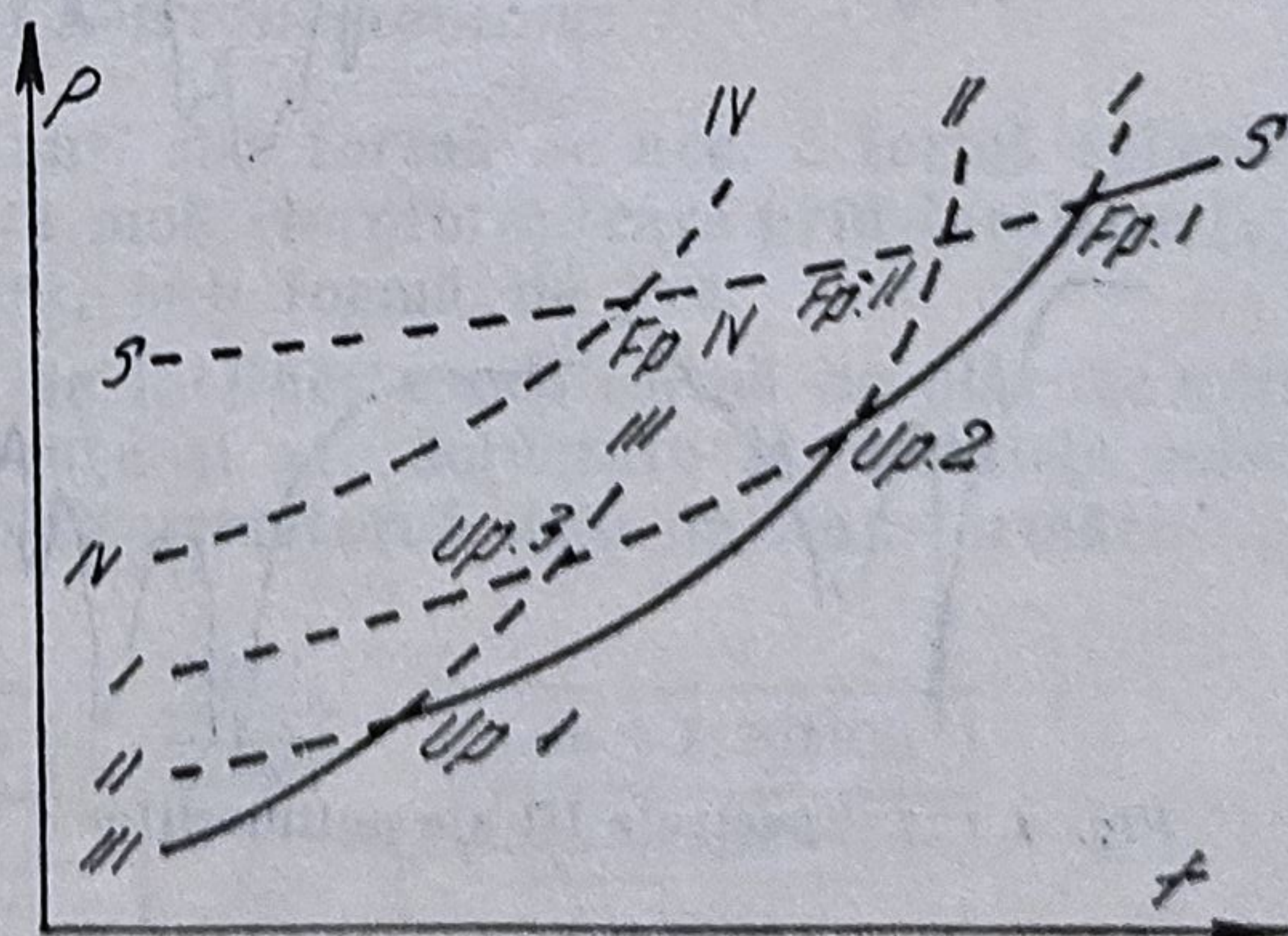


Fig. 4.130. Curbele tensiunii de vapori ale polimorfilor I, II, III, IV și al topitului (S) dapsonei.

este stabilă între temperatura camerei și Up_1 ; de la Up_1 la Up_2 forma II și de la Up_2 pînă la $Fp I$, forma I. Punctul Up_3 indică enantiotropia formei III cu I, domeniu în care ambele sînt instabile.

Spectrele IR ale formelor I, II și III prezintă deosebiri în domeniul vibrațiilor de valență și de deformare NH.

4.2.22.6. Glutationul

Glutationul (GSH), γ -L-glutamyl-L-cisteinil-glicina, prezintă două forme polimorfe α și forma β a fost obținută prin recristalizare din etanol 50%, iar forma β dintr-o soluție apoasă suprasaturată (50 g GSH în 100 g apă), menținută la 50° timp de o oră (216).

Spectrele lor IR și cele de difracție ale razelor X diferă și sînt indicate, după Kuroda și Nomura (190) în figurile 4.131 și 4.132. Autorii citați (190) au determinat unii parametrii termodinamici ai formelor α și β ale GSH, a căror valori sînt indicate în tabelul 4.43.

Tabelul 4.43

Parametrii termodinamici ai formelor α și β ai glutathionului (GSH) (173)

Forma polimorfă	Temperatura de tranziție (°C) a formei	Căldura de solubilizare kcal/mol	ΔG_T cal/mol	ΔS e.s.u.
α	320	9,6	-647	-2,2
β	—	10,9	—	—

Solubilitatea în etanol 30% la 40, 30 și 20° indică o solubilitate mult mai mare a formei α -GSH față de forma β , solubilitate care scade simțitor pentru fiecare formă cu scăderea temperaturii.

Absorbția intestinală, in situ, la șobolani, a fost de 16,6% pentru forma α , după 30 minute și de 29,5% după 60 minute și de 4,9%, respectiv 14,3%

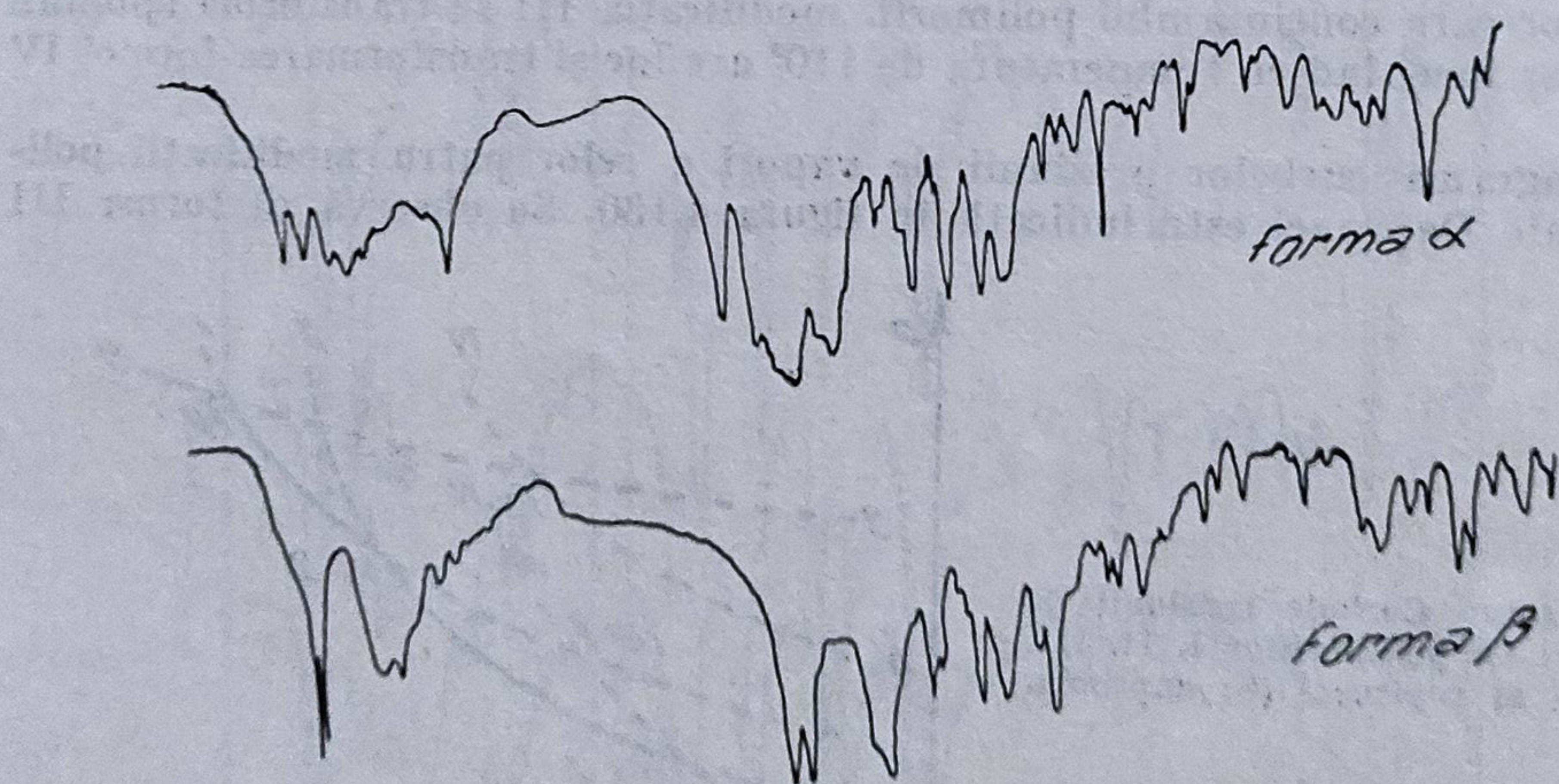


Fig. 4.131. Spectrele IR ale polimorfilor α I și β II ai glutathionului (GSH).

pentru forma β . Absorbția medie a GSH a from ligated intestinal loop, după 30 și 60 minute prezintă valorile următoare:

- forma α (30 min.) $83,4 \pm 1,6\%$ (GSH + GSSG); $85,3 \pm 1,0\%$ (GSH)
- forma α (60 min.) $70,5 \pm 1,5\%$ (GSH + GSSG); $72,0 \pm 1,7\%$ (GSH)
- forma β (30 min.) $95,1 \pm 0,6\%$ (— „ —); $94,1 \pm 1,1\%$ „
- forma β (60 min.) $85,7 \pm 1,2\%$ (— „ —); $96,9 \pm 1,1\%$ „

În cercetările lor privitoare la neechivalența unor tablete comerciale de glutathion, Kuroda și colab. (190) au arătat că majoritatea tabletelor studiate conțin forma GSH. Tranziția formei α în forma β a glutathionului are loc după 5 ore la 100° și de șase luni la 60° .

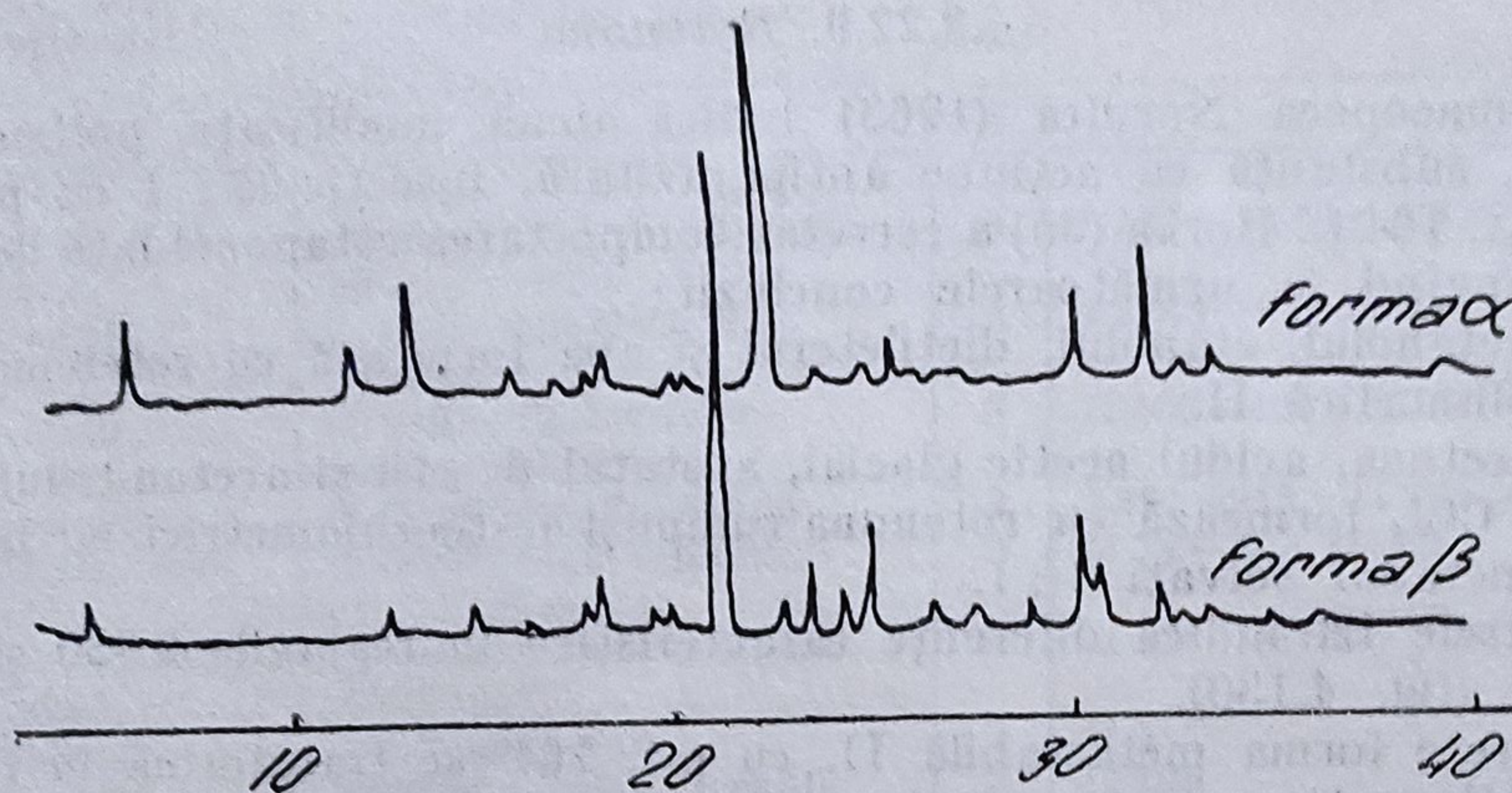


Fig. 4.132. Spectrele de difracție a razelor X ale polimorfilor α și β ai glutathionului (GSH).

4.2.22.7. D-Manitolul

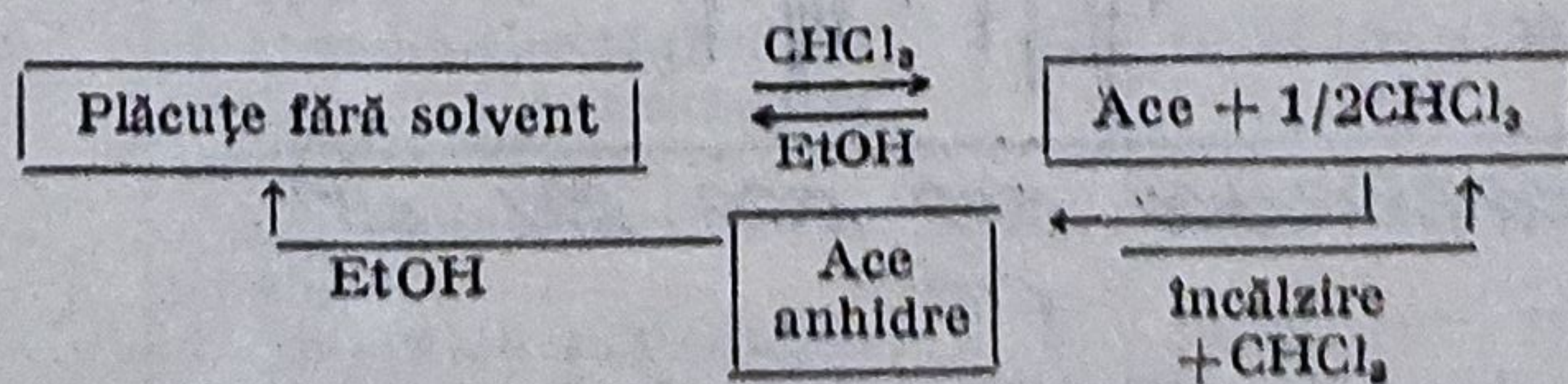
Este o pulbere cristalină albă, gust dulce, ușor solubilă în apă, foarte puțin solubilă în alcool, metanol, practic insolubilă în eter.

Este utilizat la perfuzii intravenoase în soluții apoase 5–20% în explorarea funcțiilor renale, diuretic în diferite oligoanurii, în sindromonefrite, oedeme cerebrale, hipertensiune oculară și adjuvant al unor substanțe medicamentoase buvabile, injectabile sau excipient în comprimate (245).

4.2.22.8. Nitrofurmentona

Borka și colab. (34) au obținut, sub formă de ace, o formă solvatată a nitrofurmentonei, solvatată cu $1/2$ mol. cloroform, care prin încălzire la 105° se desolvatează și devine anhidră, sub formă de ace.

Nitrofurmentona comercială se întâlnește sub formă de plăcuțe anhidre. Între cristalele în formă de plăcuțe și ace solvate și cristalele solvate cu $1/2$ moleculă de cloroform există următorul ciclu de transformări.



Nitrofurmentona sub formă de ace nesolvate, anhidră, prezintă cea mai redusă solubilitate în apă (30–40 mg/100 ml în 24 ore); solubilitatea formei solvate este de 50–60 mg/100 ml, iar a plăcuțelor lipsite de solvent de

60—70 mg/100 ml. În alcool cea mai ridicată solubilitate se întâlnește la forma solvatată cu 0,5 moli cloroform, după care urmează acele anhidre, iar plăcuțele prezintă solubilitatea minimă.

4.2.22.9. Rotenona

Pharmacopeea Nordica (1963) indică două modificări polimorfe ale rotenonei, substanță cu acțiune antiparazitară, insecticidă; I cu p.t. 184° și II cu p.t. 164°C. Borka (35) a cercetat comportarea rotenonei față de 12 solvenți ajungând la următoarele concluzii:

— Metanolul, etanolul, dietileterul și apa formează cu rotenona modificarea polimorfică II.

— Acetona, acidul acetic glacial, acetatul de etil și acetonitrilul, cloroformul și CCl_4 formează cu rotenona compuși nestoechiometrici, iar benzenul și diclormetanul solvați 1 : 1.

Spectrele IR indică diferențe caracteristice în regiunile 2 950 și 800—850 cm^{-1} (fig. 4.130).

Deoarece forma metastabilă II, cu p.t. 164° se transformă în forma I cu p.t. 184°, în timpul preparării pastilelor cu KBr, spectrele IR ale acestei forme nu poate fi înregistrat în pastile de KBr ci în nujol.

4.2.22.10. Tromexanul

(Acetilbiscumacetat)bis-(4-hidroxicumarinil)-etil-3-acetat de etil (I), anticoagulant de sinteză, este pulbere cristalină, albă-gălbuie, cu gust amar. Solubilă în CHCl_3 , greu solubilă în alcool, eter, insolubilă în apă; p.t. 152—154°; E (1%, 1 cm) în etanol : 309, 277, 287; în NaOH 0,1N : 310. Prezintă feno-

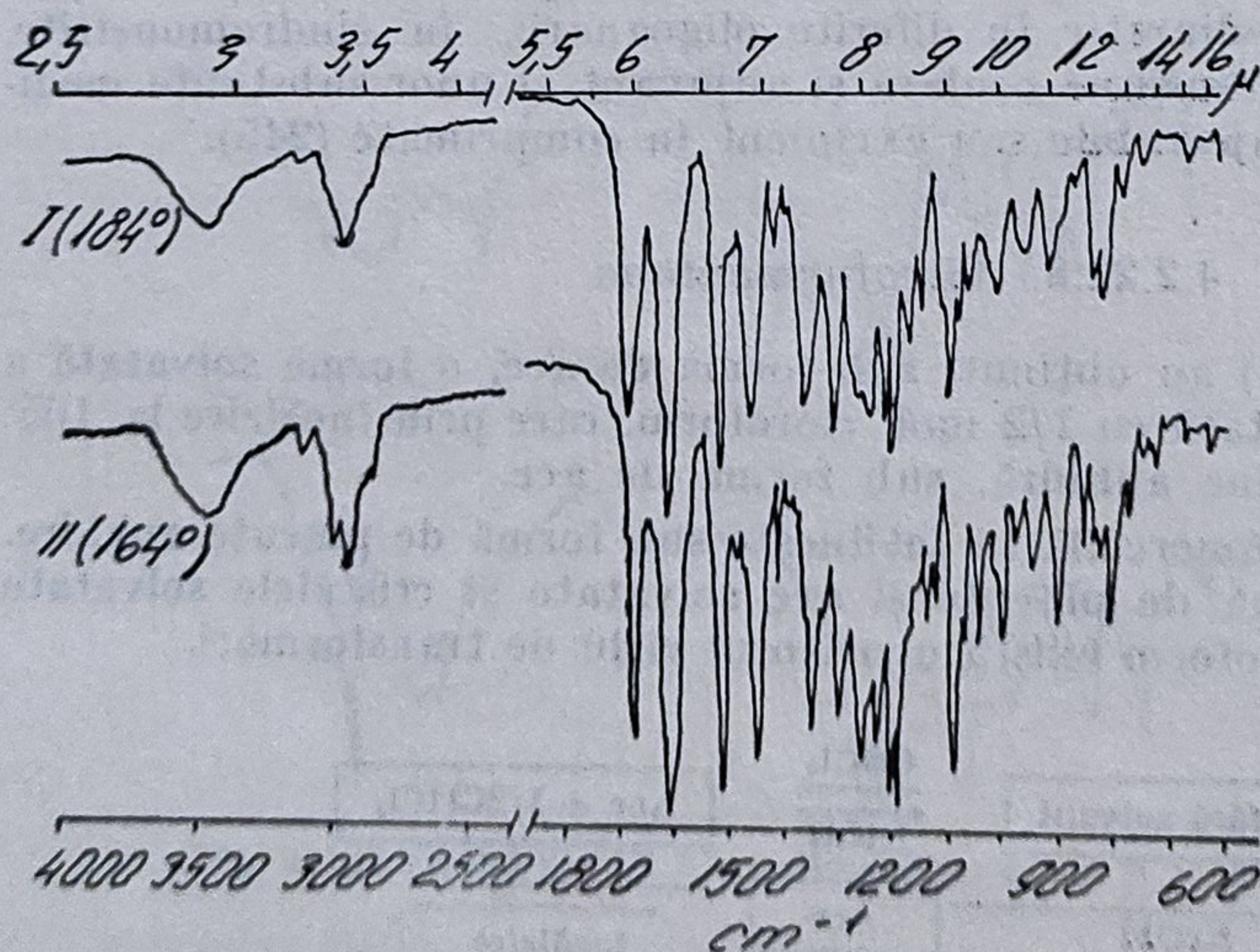


Fig. 4.133. Spectrele IR ale polimorfilor I, II ai rotenonei (KBr).

menul de dimorfism : modificarea polimorfă I este stabilă, are p.t. 177—182° și o solubilitate de 8,9 mg/100 ml la 20° și pH 3,8. Modificarea II este metastabilă, cu p.t. 153—160°C și are o solubilitate determinată în aceleași condiții, superioară, de 15,3 mg/100 ml (156).

Polimorfismul altor substanțe medicamentoase este indicat în tabelul 4.44:

Tabelul 4.4 4

Polimorfismul altor substanțe medicamentoase

Nr. crt.	Denumirea substanței	Denumirea chimică	Forme polimorfe	p.t. °C	Bibliografie
0	1	2	3	4	5
1	Bolandiol dipropionat	4-Estron-3,17 dioldipropionat	3	I 193 ; II 65 ; III 57	176
2	Clominorex	2-Amino-5(p-clorfenil)-2-oxazolin	3	I 118 ; II 114 ; III	174
3	Clodantoin	5(-Etilfenil)-3-(triclormetiltio)-hidantoin	3	II 105—109 ; III 85—88	174
4	Clofenamidă	m-Benzoldisulfonamida	2	I 210—215 ; II 172—174	160
5	Clorfenesin carbamat	(3-p-clorfenoxi-2-hidroxi-propilcarbammat)	3	II 74—75 ; III 63	221
6	Clormetizoletan disulfonat	(5-(2-cloretil)-4-metiltiazol disulfonat)	5	II 125 ; III 117 ; IV 113	
7	Clorindanol	7-Clorindan-4-01	2	II 91	174
8	Clotrimazol	1-(oClor-, -difenil-benzil)-Amidazol	2	II 106	174
9	Dibromsalicilamidă		2	II 122	174
10	Dietilamino-salicilat		3	II 90	285
11	Disopiramid	4-Diizopropilamino-2-fenil-2-2(2 piridil)-butiramida	3	I 86—88 ; II 97	174
12	Dopan	4-Metil-5-(biskloretilamino)uracil	2		222
13	Etionamidă	12-Etilisonicotinamida	2	I 161—162,5	202
14	Fluanisonă	4'Fluoro-4-(4-0-metoxifenil)-1-piperozinil)butirofenona	3	II 68—72 ; III 55	221
15	Gestoronă caproat	(17- -Hidroxi-19-nor 17- -pregn-4-en-3,20 diona 17, caproat	5	II 125 ; III 119 ; IV 86 ; V 80	61, 90
16	Gliburnuridă	1-Endo-2-hidroxi-endo-3-bornil-3-(p-tolilsulfonil) ureea	3	I 200—205 ; II 163 ; III 83	28
17	Guaiacol glicerileter	(3-o-Metoxifenoxi)-1,2-propandiol	2	II 69—71	221
18	Isonicotinaldehid-tiosemicarbazonă		3	B 215—225 C 225—230	236
19	Meclofenoxat clorhidrat	(p-Clorfenoxi) acetic acid 2-(dimetilamino)-etilester hidrocloric	4	II 136 ; III 120 ; IV 93	221
20	Mebutamat	2-sec-Butil-2-metil-trimetilen carbamat	2	I 60—80 ; II 79—81	221
21	Medrogeston	6,17-Dimetil-4,6-pregna-dien-3,20-onă	3	II 137—139 ; III 130	175
22	Metoclopramid clorhidrat	4-Amino-5-clor-N-(2-dietil aminoetil)-2-metoxibenzamida	2	I ; II 132—133	174
23	Meglumin	1-Metilamino-1-dezoxi-D-glucit	3	II 105—109 ; III 85—88	174
24	Nirexon	Difenilmetan sulfonamida	2	I 185—187 ; II 172—174	174
25	Paracetamol		2	I 440—442°K II 427—429°K	160 47
26	Metenolon acetat	17-Acetoxi-1 -metil-5 -androst-1-en-3-ona	3	II 131 ; III 125	207

Tabelul 4.44 (continuare)

0	1	2	3	4	5
27	Metoclopanid clorhidrat	4-Amino-5-clor-N(2-diethyl- aminoetil)-2-metoxibenza- mid-hidrocloric	2	II 132—133	174
28	Penglicodol	(2-(p-clorfenil)-3-metil- butan-2,3-diol	3	II 75 ; III 61	202
29	Phenoproporex clorhidrat	(+)-3-(-Metilfenetil- amino)-propionitri-hidro- cloric	2	II 100—105	174
30	Piribedil	1-Piperonil-4-2-pirimidinil)- piperazin	2	I 198 ; II 91	
31	Psilocină		3	I 170-73 ; II 161 ; III	—
32	Piracetam	2-(2-oxopirolidin-1-11) acetamidă	3	—	287
33	Sulfadimetoxazol		3	I 473—476°K ; II 461—466°K ; III 450—453°K	47
34	Sulfametilfenazol		2	I 182—185 ; II 176—178	
35	Tiocarlid	4,4'-bis(izopentiloxi)- tiocarbanilida	2		174
36	Tinidazol	1-(2-Etilsulfoniletil)- 2-metil-5-nitroimidazol	2	II 117	174
37	Tromantadin clorhidrat		3	I 153—157 ; II 145—149 ; III 79—80	
38	Triflupromazină clorhidrat	(10-(3-Dimetilamino- propil)-2-trifluorometilfeno- tiazin-clorhidrat	2	I 163—166	221
39	Tetracaină clorhidrică		3	I 422°K ; II 413°K ; III 407°K ; III→IIM ; ΔH_f 29 ; ΔH_f 15 III→I E ; T_p = 368 ; 9 H + 2 ; II→IE ; T_p 383 ; ΔH_f + 17 ; I 104 ; II 94 ; III 88 ; IV 85 ; VI 53 ; VII 47	
40	Trental	3,7-Dimetil-1-(5-oxo-hexil)- xantina	7		180
41	Bisacodil*		2	I 406—408°K ; II 405—406°K II→IE ; T_p 350 ; ΔH_f + 3 I 340°K ; II 335 K ; II→I E ; T_p 312 ; ΔH_f + 4,6	
42	4-Hexilresorcinol*		2	I 500—503°K ; II 486—488°K ; II→I E ; T_p 362 ; ΔH_f + 2,6 ;	
43	Mefanic acid*		2	I 378—380°K ; II 376—377°K ; III 374°K ; III→IIM ; ΔH_f - 1,0 + 0,3 ; III→IM ; ΔH_f - 5,6 II→IM ; ΔH_f - 2,3 + 0,8	
44	Menadionă*		3	I 383°K ; II 381°K ; II→I T_p 345 ; ΔH_f 1,3 + 0,2	
45	Resorcinol*		2		

* T_p punct de tranziție termodinamic, în °K ; ΔH_f = căldură de tranziție în kJ/mol ; ΔH_f = căldură de topire în kJ/mol ; M = monotropic ; E = enantiotropic — citate după (43a)

Bibliografie

1. ABDAL J., MEZÖSI J., KEDVESSY G., MORRAY J. — *Pharmazie*, 1977, 32, 17, 12, 791—793.
2. AGUIAR A. J., KREJR J., KINKEL A. V., SAMYN J. C. — *J. Pharm. Sci.*, 1967, 56, 847.
3. AGUIAR A. J., ZELMER J. E. — *J. Pharm. Sci.*, 1969, 58, 983.
4. AGUIAR A. J., ZELMER J. E. — *J. Pharm. Sci.*, 1968, 57, 983.
5. ALLÉAUME M., DECAP J. — *Acta Cryst.*, 1965, 18, 731.
6. ALLÉAUME M., DECAP J. — *Acta Cryst.*, 1965, 19, 934.
7. ALLÉN D. J., KWAW K. C. — *J. Pharm. Sci.*, 1979, 58, 1190.
8. ALMIRANTE, L., GARNERI S., COPPI G. — *Il. Farmaco, Ed. pr.*, 1960, 15, 471.
9. AL-SAIEQ S. S., RILEY G. S. — *Pharm. Acta Helv.*, 1982, 57, 1, 8—11.
10. ARIZAN S., STERESCU M., CÎRȚĂ G. — *Al VI-lea Congres Național de Farmacie, București (rezumate)*, p. 217, 1973.
11. AUSTIN K. W. B. — *Natura*, 1965, 209, 999.
12. BAKER A. W. — *J. Phys. Chem.*, 1958, 60, 1660.
13. BALLARD B. E., NELSON E. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1962, 135, p. 120.
14. BALLARD B. E., BILES J. A. — *Steroids*, 1964, 4, 273.
15. BARNES R. B. u. LIDDEL, V. Z WILLIAMS, *Ind. Engn. Chem. Analyt.*, 1943, 15, 659.
16. BARTOS J. — *Analysts*, vol. I, 1, p. 70, 1972.
17. BEARD T. — *Med. J. Australia*, 1976, 2, 2—30.
18. BELLAMY L. J. — *The Infrared Spectre of Complex Molecules*, London, p. 248, 1964.
19. BENERJEE S., SANDYOPADHYAY A., BHATTACHURJEE R. C., MUKHERJEE A. K., HALDER A. M. — *J. Pharm. Sci.*, 1971, 60, 153.
20. BERMAN H. M., JEFFREY G. A., ROSENTEIN R. D. — *Acta Cryst.*, 1968, B. 24, 442.
21. BETTINETTI G. P., GIORDANO F., ALA MANNA, GIUSEPPETTI G. — *Bul. Chem. Farm.*, 117, p. 552.
22. BEYER C. — *Acta Pharm. Tech.*, 1978, 24 (21, 171).
23. BISHOP M. — *J. Pharm. Belg.*, 1970, p. 330—340.
24. BLEY W., MUHN P., BENNDORF G. — *Arch. Pharm.*, 1968, 301, 444.
25. BORKA L., BACKE-HANSEN K. — *Acta Pharm. Suecica*, 1968, 5, 525 ; 1968, 5, 271.
26. BORKA L. — *Acta Pharm. Suecica*, 1970, 7, 1—6.
27. BORKA L. — *Acta Pharm. Suecica*, 1971, 8, 365—372.
28. BORKA L., VALDIMARSDOTTIR S. — *Acta Pharm. Suecica*, 1975, 12, 479—484.
29. BORKA L. — *Crystal Polymorphism of Drug Detection, Analysis and Some Pharmaceutical Aspects*, Oslo, 1976.
30. BORKA L. — *Acta Pharm. Suecica*, 1972, 9, 115.
31. BORKA L. — *Acta Pharm. Suecica*, 1974, 11, 3, 295.
32. BORKA L., KUHNERT-BRANDSTÄTTER M. — *Arch. Pharm.*, 1974, 307, 5, 377—384.
33. BORKA L. — *Acta Pharm. Suecica*, 1979, 11, 3, p. 295.
34. BORKA L., KRISTIANSEN P. R., BACKE-HANSEN K. — *Acta Pharm. Suecica*, 1972, 9, 573.
35. BORKA L. — *Acta Pharm. Suecica*, 1974, 11, 413—16.
36. BORTOLETTI B., FRANCESCONI G., PERLOTTO T., VIGNALO M. — *Il Farmaco Ed. Prat.*, 1967, 22, 34.
37. BRĂILEANU CI., FICA C., BEACA M. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, 18, 6, 331.
38. BRAECKMAN P., R. van SEVEREN, J. DONY, A. de ROECK — *Pharmazie*, 1966, 21, 757.
39. BRANCONE L. M., FERRARI H. J. — *Microchem J.*, 1966, 10, 370.
40. BRABOWSKA Y., KALISZAN R. — *J. Pharm. Pharmacol. (Poland)*, 1974, 26, 527.
41. * * * — *British Pharmaceutical Codex*, The pharmaceutical Press, London, p. 399 și 400, 1968.
42. BÜCHI J., PERLIA — *Pharm. Acta Helv.*, 1954, 29, 265.
43. BURGER A. — *Sci. Pharm.*, 1973, 41, 290, 303.
44. BURGER A. — *Sci. Pharm.*, 1975, 43, 4, 101—108 ; 1975, 43, 3, 152—161.

45. BURGER A. — *Sci. Pharm.*, 1976, 44, 2, 107—110.
46. BURGER A. — *Pharm. Ind.*, 1973, 35, 626.
47. BURGER A., RAMBERGER R. — *Mikrochim. Acta*, 1979 II, 259—271.
48. BUTCHIER A. E., JONES T. M. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1972, 24, 1P.
49. BURGER A., RAMBERGER R., SCHMIDT W. — *Pharmazie*, 1981, 36, 1, 41—45.
50. CALLEAR J. J., NEARVE R.M.S. — *British. Vet. J.*, 1971, 127 x/i-x/iiii.
51. CALLOW R. K., KENNARD O. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1961, 13, 723.
52. CAMERONI R., GAMBERINI G., FORNI F., CAPPI G., FERIOLI V., BERNA-
BEI M. T. — *Il Farmaco*, Ed. Prat., 1978, 4, 141—161.
53. CAMERONI R., BERNABEI M. T., FORNI F., CAPPI G. — *Il Farmaco*, Ed. Prat.,
1978, 10, 447—454.
54. CARAMELLA C., COLOMBO P., CONTE U. — *Il Farmaco*, Ed. Prat., 1975, 30, 10,
496.
55. CARLESS J. E., MONSTOFA M. A., RAPSON H. D. C. — *J. Pharm. Pharmacol.*,
1968, 20, 630.
56. CASTLE R. M., WITT N. F. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1946, 68, 64.
57. CARALLERI B., BALIOTTA R., ARIOLI V., LANCINI G. C. — *J. Med. Chem.*,
1973, 16, 557.
58. CHAPMAN J. A., PAGE J. E., PARKER P. C. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1968, 20, 6,
418.
59. CHAUVET A. — *Contribution à l'Etude de comportement thermique de quelques Médica-
ments Psychothérapeutiques et Analgesiques* (Thèse, Fac. Pharmacie, Univ. Montpellier),
1978.
60. CHAUVET A., MASSE J. — *Travaux de la Société de Pharmacie de Montpellier*, 1978,
38, fasc. 1, 31—42.
61. CHAKBRABARTI S., Van SEVERIN R., BRAECKMAN P. — *Pharmazie*, 1979,
33, 6, 338—339.
62. CHAKBRAHARTIS., MOERMAN E., BILPHAIRE F. — *Pharmazie*, 1979, 34, 4, 242—3.
63. CHOPRA S. K., TAWASHI R. — *Boll. Chim. Farm.*, 1973, 112, 83.
64. CHOPRA S. K., TAVASHI R. — *Pharm. Ind.*, 1969, 31, 849.
65. CHIOU W. L. — *J. Pharm. Sci.*, 1971, 60, 1 333.
66. CHOUTEAU J., DAVIDOVICS G., DEFRETIN P. — *Ann. Pharm. Pr.*, 1963, 21, 487.
67. CLEMENTS J. A., POPLI S. D. — *Canad. J. Pharm. Sci.*, 1973, 8, 88.
68. CLEMENTS D., VERAINE A., DURIF A. — *Ann. Pharm. Fr.*, 1978, 36, 3—4, 105—113.
69. CLEVERLEY B. — *Analyst*, 1960, 85, 582.
70. CLEVERLEY B., WILLIAMS P. P. — *Tetrahidron*, 1959, 7, 277.
71. COCLERS I. — *Acta Pharm. Jug.*, 1967, 17, 141.
72. COCLERS L. — *Acta Pharm. Jug.*, 1967, 17, 141.
73. CONTE U., COLOMBO P., CARAMELLA C. — *Il Farmaco*, Ed. Prat., 1975, 30, 4,
194.
74. O'CONNOR B. H., MASTEN E. N. — *Acta Cryst.*, 1965, 18, 363.
75. CORDS H. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, 75, 5 416.
76. CRAVEN B. N., VIZZINI E. A., RODRIQUES M. M. — *Acta Cryst.*, 1969, B. 25, 1978.
77. CRUCEANU I., MOLDOVAN A., BURON C. — *Farmacia*, 1970, 18, 6, 321.
78. DEFFET L. — *Répertoire des Composée Organiques Polymorphes*, De Soer, Liège, 1942.
79. DICKSON D. H. W., PAGE J. E., ROGERS D. — *J. Chem. Soc.*, 1955, 443—447.
80. DOBAVSCHKE (teză de doctorat) Univ. (1971) „Die infrarotspektroskopische identifizie-
rung von Barbituraten am Betspiel der 5,5-Diaetylbarbitursäure“.
81. DOBRESCU D. — *Farmacoterapie*, Ed. Medicală, București, 1981, p. 566—629.
82. DOMAGK C. — *Med. Woch.*, 1935, 61, 250.
83. DONY J., A. de ROECK — *J. Pharm. Belg.*, 1965, 20, 475.
84. DOWLING R. H., BELL G. D. — *The Lancet*, 1973, 3.
85. DRAGUET — BRUGHMANS M., BOUCHE R., FLANDRE J. P., VAN DEN BUL-
CKE A. — *Pharm. Acta Helv.*, 1979, 54, 5, 140—145.
86. DRAGUET — BRUGHMANS M., ROUCHE R., De RAUTER C. — *Pharm. Acta
Helv.*, 1979, 54, 3, 74—77.
87. EBIAN A. R., KHALIL S. A., MOUSTAFA M. R., SONDA M. W. — *Pharm. Acta
Helv.*, 1979, 54, 4, p. 111.
88. EBEL S. — *Handbuch der Arzneimittel — Analytik*, Verlag Chemie, Weinheim, 1977.
89. FERRARI P., MEBULONI M., PLIZZA G., GALLO G. G. — *Il Farmaco*, Ed. Sci.,
1977.

90. FISCHER R. B., RHINEHMMER T. B. — *Anal. Chem.*, 1953, 25, 1544.
91. * * * — *Food and Drug Administration, Federal register*, june B, 1965, 30, F. R. 8488, U.S.A.
92. * * * — *Farmacopeea Română*, ed. VIII-a, Ed. Medicală, Buc., 1968.
93. * * * — *Farmacopeea Nordică*, 1963, Addendum, 1967, p. 751.
94. FROKJOER S. — *Arch. Pharm. Chem. Sco. Ed.*, 1974, 2, 50—59.
95. GARRAT D. G., MARSHALL P. G. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1954, 6, 950.
96. GARTLAND G. L., CRAVEN B. M. — *Acta Cryst.*, 1971, B 27, 1 209.
97. GATHEHAUSE B. M., CRAVEN B. M. — *Acta Cryst.*, 1971, B 27, 1 337.
98. GASTUGHE M. G., HERBIDON A. — *Bull. Soc. Chim. Gr.*, 1962, 7, 1 404.
99. GIUSEPPETTI G., PACIOTTI M. — *Il Farmaco Ed. Sci.*, 1978, 33, 1, 64—72.
100. GLAZKO A. J., DILL E. A., KAZENKO A., WOLF L. M., CORNES — *Antibiot. and Chemother.*, 1958, 8, 516.
101. GOENECHEA S. — *Z. analyt. chem.*, 1966, 218, 416.
102. GRAF E., BEYER C., AEDALLAH O. — *Acta Pharm. Tehn.*, 1979, 25 (1), 9—19.
103. GREEN G. F. H., PAGE J. E., STANFORTH S. E. — *J. Chem. Soc.*, 1965, 1595.
104. GRECU I. — *Chimia metalelor*, Xeros, IMF, Cluj, 1972.
105. GRECU I. — *Chimia nemetalelor*, Xeros, IMF, Cluj-Napoca, 1972.
106. GRECU I., CUREA E. — *Identificarea substanțelor medicamentoase*. Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1980).
107. GRECU I., ENESCU L. — *Ghidul farmacistului practician*. Ed. Medicală, 1967.
108. GRECU I., MONCIU D. — *Polimorfismul și activitatea medicamentelor*, Ed. Medicală, București, 1975.
109. GROVE O. C., KLENAN G. D. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1941, 60, 96.
110. GULLORY J. K. — *J. Pharm. Sci.*, 1967, 56, 72.
111. GUNNING S. R., FREEMAN M., STEAD J. A. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1975, 28, 758—761.
112. HALEBLIAN J., CRONE Mc. W. — *J. Pharm. Sci.*, 1969, 58, 8, 911.
113. HALEBLIAN J., KODA R. T., BILES J. A. — *H. Pharm. Sci.*, 1971, 60, 1 485.
114. HALES J. L., KYNASTON W. — *Analyst.*, 1954, 79, 702.
115. HAMLIN W. E., NELLSON E., BALLARD B. E., WAGNER J. G. — *J. Pharm. Sci.*, 1962, 51, 432.
116. HANSSEN E. J., JERSLEW B. — *Dansk. Tidschr. Farm.*, 1953, 27, 261; 1954, 28, 220.
117. HAYDEN A. L. — *J. Ass. Offic. Agr. Chem.*, 1966, 49, 1 147.
118. HAUSSEN D., FÜHRER C., SCHAFFER B. — *Pharm. Ind.*, 1970, 32, 17—19.
119. HAYDEN A. L., SAMMUL O. R., SALZER G. B., CAROL J. — *J. Ass. Off. Agric. Chem.*, 1962, 45, 797.
120. HEIZ R., JERSELEV B. — *Dansk. Tidsskr. Farm.*, 1954, 29, 11.
121. HIGUCHI W. I., BERNARDO P. D., METHA S. G. — *J. Pharm. Sci.*, 1967, 56, 20.
122. HIGUCHI W. F., LAU P. K., HIGUCHI T., SHELL J. W. — *J. Pharm. Sci.*, 1963, 52, 150.
123. HIMMELREICH M., RAWSON B. J., WARSON T. R. — *Austr. J. Pharm. Sci.*, 1977, 6, 4, 123.
124. HIMURA S., TSUDA Y., SEKIGUCHI K., HONIKOSHI I., KANKE M. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1971, 19, 1034.
125. HOU J. P., RESTIVO A. — *J. Pharm. Sci.*, 1975, 64, 4, 710—712.
126. HOU J. P., POOL J. W. — *J. Pharm. Sci.*, 1971, 60, 503.
127. HOLLENBACH K., MEZOSI J., PRINTYL-HODI, KEDVESSY G. — *Pharmacia*, 1979, 34, 4, 240—242.
128. HOLLENBACH K., MEZOSI J., PRINTYL-HODI, KEDVESSY G. — *Pharmacia*, 1980, 35, 1, 32—34; 1980, 35, 2, 95—98.
129. HUANG T. Y. — *Acta Pharm. Int.*, 1981, 2, 43, 95, 173, 289, 317, 361.
130. IBRAHIM H. G., PISANO F., BRUNG A. — *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 5, 668—73.
131. * * * — *Index to the Powder Diffraction File*, 1963, Philadelphia, Pa 1963.
132. INOUE M., SAITO T. — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1961, 81, 615.
133. ITO K., SEKIGUCHI K. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1967, 15, 420.
134. JAMES M. M. G., HALL D., HODGKIN D. G. — *Natura*, 1968, 220, 168.
135. JERSLEV B., RAVN-JONSEN E. J. — *Dansk. Tidsskr. Farm.*, 1960, 34, 153.
136. JONES R. N., SANDORFY C. — *Chemical Applications of Spectroscopy*. Ed. W. West, 1956, 9, p. 294.

137. JUNGINGER H. — *Pharmazie*, 1976, 121, 30, 1 107.
138. JUNGINGER H. — *Acta Pharm. Techn.*, 1976, 22, 3, 169.
139. JUNGINGER H. — *Pharm. Ind.*, 1977, 39, 8, 822—828.
140. KACKZA J. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 6 404.
141. KALISZAN R., HAC E. — *Sci. Pharm.*, 1977, 45, 1, 1—7.
142. KANKE M., SEKIGUCHI K. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1973, 21, 4, 871, 897 și 878—884.
143. KHALAFALLAH M., KHAHL A. S., MOUSTAFA M. A. — *J. Pharm. Sci.*, 1974, 63, 861.
144. KHAHL A. S., MOUSTAFA M. A., EBIAN A. R., MOTAWI M. M. — *J. Pharm. Sci.*, 1972, 61, 1 615.
145. KILDSIG D. O., DENBO R., PECK G. E. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1971, 23, 5, 374.
146. KISTENMACHER T. J., MARSH R. F. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94, 1 340.
147. KOETZLE T. F., WILLIAMS G. J. B. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 2 074.
148. KOFKE H., NEUDERT W. — *Z. Anal. Chem.*, 1959, 170, 78.
149. KOFLER L., KOFLER A. — *Thermomikromethoden für Bestimmung organischer Stoffe und Stoffgemische*, Verlag chemie, Weinheim, 1954.
150. KÖFLER A., FISCHER R. — *Arch. Pharm.*, 1935, 273, 483.
151. KÖFLER A. — *Microchim. Acta.*, 1948, 33, 4.
152. KROWEZYNSKI L. — *Farm. Polska.*, 1971, 27, 12, p. 931.
153. KRUGER G. J., GAFNER G. — *Acta Cryst.*, 1972, B, 28, 272.
154. KUHNERT-BRANDSTÄTTER — *Pure Appl. Chem.*, 1965, 10, 133.
155. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., LINDER R. — *Sci. Pharm.*, 1977, 45, 1, 40—47.
156. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., LINDER R. — *Sci. Pharm.*, 1973, 41, 2, 109—116.
157. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., MARTINEK A. — *Microchim. Acta.*, 1965, 5—6, 909.
158. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M. — *Öesterr. Apoth. Zth.*, 1959, 13, 297.
159. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., WUNSCHI S. — *Microchim. Acta*, 1969, 1927, 1307.
160. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., BACHLEITNER-KOFFMANN F. — *Sci. Pharm.*, 1971, 39, 1, 15—28.
161. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M. — *Mikrochem. Acta*, 1979, I, 125—136.
162. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., GRIMM H. — *Mikrochem. Acta.*, 1965, 6, 115, 10, 133.
163. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., GRIMM H. — *Mikrochem. Acta*, 1962, 26, 115.
164. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., WINKLER H. — *Sci. Pharm.*, 1976, 5, 44, 4, 288—299; 1976, 44, 3, 177—190; 1976, 144, 191—205.
165. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M. — *Thermomikroskopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon Press, Oxford, 1971.
166. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., HEINDL W. — *Sci. Pharm.*, 1975, 43, 2, 112—116.
167. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., HEINDL W. — *Sci. Pharm.*, 1976, 44, 1, 18—23.
168. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., VLACHOPOULOS A. — *Microchim. Acta*, 1962, 2, 14.
169. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., AEPKERS M. — *Mikrochim. Acta.*, 1962, 1 041, 1 055.
170. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., LVACHOPOULOS A. — *Mikrochim. Acta*, 1967, 201, 38, 154.
171. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., ALPKERS M. — *Mikrochim. Acta*, 1961, 16, 189.
172. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., JUNGER E. — *Spectrochim. Acta*, 1967, 231, 1 453.
173. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., BORKA L., SANDER G. F. — *Arch. Pharm.*, 1974, 307, 11, 845—858.
174. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., BÖSCH L., ECKSTEIN G. — *Sci. Pharm.*, 1978, 46, 54—61.
175. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., ULMER R. — *Arch. Pharm.*, 1973, 306, 618.
176. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., BOSCH L. — *Sci. Pharm.*, 1978, 46, 62—67.
177. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., BACHLEITNER-HOFMANN F. — *Sci. Pharm.*, 1971, 39, 1, 15—28.
178. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., BÖSCH L. — 1977, 11, 55—69.
179. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., BÖSCH L. — *Mikrochim. Acta.*, 1978, 311, 9, 753—761.

180. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., BORKA L., SANDER F. — *Arch. Pharm.*, 1979, 307, 11, 848—853.
181. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., MOSER S. — *Mikrochim. Acta.*, 1979, I, 125—146.
182. KUZNERT-BRANDSTÄTTER M., HEINDT W. — *Arch. Pharm.*, 1976, 309, 8, 625.
183. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., GASSER P., LARK P. D., LINDER R., KRAMER G. — *Microchem. J.*, 1972, 17, 719—738.
184. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., KÖFLER A., VLACHOPOULOS A., LOBENWEIN A. — *Sci. Pharm.*, 1970, 38/3, 154—163.
185. KURODA K., YOKOYAMA T., KOB — *J. Med. Sci.*, 1976, 22, 189—196.
186. KURODA K., YOKOYAMA T., UMEDA T. — *Yakugaku Zasshi*, 1977, 97, 2, 143—147.
187. KURODA K., YOKOYAMA T., UMEDA T., KOBE — *J. Med. Sci.*, 1976, 22, 255—261.
188. KURODA K., YOKOYAMA T., UMEDA T., KITA Y. — *Yajugaku Zasshi*, 1979, 49 (7), 745—751.
189. KURODA K., YOKOYAMA T., UMEDA T., TAKAGISHI Y. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1978, 26, 8, 2565—2568.
190. KURODA K., NAMURA T., KOBE — *J. Med. Sci.*, 1974, 20, 47—54.
191. KURODA K., YOKOYAMA T., NAMURA T., KURODA K., TERUYOSCHI Y. — *Yakuzaigaku*, 1975, 35 (3), 164—8.
192. LACHLAN D. Mc. — *X-ray Crystal. Structure*, Mc Graw-Hill, N. Y., 1957, p. 138.
193. LIN H. D., GUILLORY J. K. — *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59, 972.
194. LIN H. D., GUILLORY J. K. — *Int. Pharm. Abstr.*, 1971, 8, 2, 59.
195. LITTMAN A. — *Gastroenterology*, 1967, 52, 948.
196. MAC CRONE W. C. — *Fusion Methods in Chemical Microscopy Interscience*, N. Y., 1957.
197. MANNING J. Y., O'BRIEN K. P. — *Bull. Narcot.*, 1958, 10 (1), 25.
198. MARSAN P. — *Etude cristallographique de dérivés de la phenathiazine d'intérêt pharmacologique*. Thèse, Univ. Bordeaux I, 1972.
199. MARTIN J. L., SHAW W. H. C., citat după Chapman J. H. — *Pharm. Pharmacol.*, 1968, 20, 6, 418.
200. MARUYAMA M., HAJASHI N., KISHI M. — *J. Pharm. Sci.*, 1969, 58, B, 914.
201. MASATOSHI A., MIYAMOTO, TOMOSKI KIYATAKI, NAO A. KISCH, TAKAYASHI, MITSUNAGA, TADAO UMEDA — *Chem. Pharm. Bull.*, 1973, 21, 9, 1857—1867.
202. MASSE J., CHAUVET A. — *Trav. Soc. Pharm.*, Montpellier, 1975, 35, 3, 245—256.
203. MATSUNAGA Y., NAMBUN., NAGAIT. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1976, 24, 6, 1169—72.
204. MENACHEMOFF E. — *Aavokesch Raivsi.*, 1964, 10, 300.
205. MESLEY R. J. — *Spectrochim. Acta.*, 1970, 26, A, 1427—48.
206. MESLEY R. J., CLEMENTS R. L., FLAHERTY B., GOODHEAD K. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1963, 20, 329—340.
207. MESLEY R. J., HOUGHTON E. E. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1967, 19, 295.
208. MESLEY R. J. — *Chem. Jud.*, 1965, 1594.
209. MESLEY R. J., JOHNSON C. A. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1965, 17, 329.
210. MESLEY R. J. — *Spectrochim. Acta.*, 1966, 22, 889.
211. MESLEY R. J., JOHNSON C. A. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1965, 17, 329.
212. * * * — *The Merck Index*. U.S.A., p. 7, 1976.
213. MICHELL A. G., MILARE B. L., SEVILLE D. J. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1971, 23, 534.
214. MILOSOVICH H. — *J. Pharm. Sci.*, 1964, 53, 484.
215. MIYAZAKI A. — *Jap. J. Pharm. Chem.*, 1947, 19, 133.
216. MIYOSHI M., KOTERA X., SENA H. — *Bull. Chem. Soc. of Japan*, 1969, 42, 1749.
217. MONKHOUSE D. C., LACH J. L. — *J. Pharm. Sci.*, 1972, 61, 1435.
218. MOËS A. — *Pharm. Acta Helv.*, 1968, 43, 290.
219. MOSBACH E. H., NICOLAU G., MICHOLS R. W. — *The Lancet*, 1974, Julie 13, p. 111.
220. MOUSTAFA M. A., CARLESS J. E. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1969, 21, 359.
221. MOUSTAFA M. A. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1972, 23, 868—874.
222. MOUSTAFA M. A., KHALIL S. A. — *J. Pharm. Sci.*, 1974, 63, 1103.
223. MOUSTAFA M. A., EBAN A. R., KHALIL A. S., MOTAWI M. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1971, 23, 868—874.
224. MULLEY B. A., RYE R. M., SHAW P. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1971, 23, 902.
225. MÜLLER R. W. — *Zbl. Pharm.*, 1977, 116, 12, 1261.

226. MÜLLER R. W. — *Pharm. Acta Helv.*, 1978, 12, 333.
227. MÜLLINS J. D., MANK T. J. — *J. Am. Pharm. Sci.*, 1960, 49, 245.
228. NIELSEN T. K., BORKA L. — *Acta Pharm. Suscle.*, 1972, 9, 503.
229. NOGAMI H., NAGOI T. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1969, 17, 23.
230. OLLSEN P. E., SZABO S. — *Natura*, 1959, 183, 749.
231. ORABOWSKA I., KALISZAN R. — *Farm. Pol.*, 1973, 29 (4), 329.
232. PAULIG C., GAUSAU H., KHORR P., ERBE L. — *Z. analyt. Chem.*, 1963, 193, 28.
233. PEARSON J. T., VARNEJ G. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1973, 25 Supl. p. 62—70.
234. PELLIZA G., VEBULONI M., FERRARI P., SALLA G. G. — *J. Pharm. Ed. Sci.*, 1978, 33, 1, 3—13.
235. PELLIZA S., NEHULONI M. — *Il Farmaco*, Ed. Sci., 1977, 32, 7, 471—482.
236. * * * — *Pharmacopea Nordica* (1963), Addendum 1967, p. 751.
237. * * * — *Farmacopea Nordica*, vol. II, p. 193, Oslo (1963).
238. PHEASANT R. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 4 303.
239. POLDERMAN J., BLOO J. H., FOKKENS J. — *Pharm. Wekbl. Med.*, 1958, 93, 45.
240. POOLE J. W., OWEN G., SILVERIO J., FREYHOF J. N., ROSSENMAN S. B. — *Current Therap. Ros.*, 1968, 10, 292.
241. POOLE J. W., BAHAL K. — *J. Pharm. Sci.*, 1965, 57, 1 945.
242. POOLE J. W., HOU J. P. — *J. Pharm. Sci.*, 1971, 60, 503.
243. POPA BURCĂ E., PĂIUȘANU R., PILEA V. — *Farmacia* (Buc.), 1966, 10, 607.
244. PRINCE W. C., BRADLEY J. E. S., FRASER R. D. B., QUILLIAM J. P. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1954, 6, 522.
245. * * * — *Pro Pharmacopea*, *Ann. pharm. fr.*, 31, 9—10, 635, 1973.
246. RIMBAUD J., ROGUES R., ABBEROLA S., SABON F. — *Bull. Soc. Chim.*, France, 1980, p. I, I, 51—60.
247. ROBERTS S. — *Anal. Chem.*, 1957, 29, 911.
248. ROSE H. A. — *Anal. Chem.*, 1954, 26, 938.
249. RUDOLPH F. — „Die identifizierung von Barbituraten mit Röntgeninterferenzspektren, am Beispiel der 5,5-Diäthylbarbitursäure dargestellt“, (teză de doctorat), Univ. Erlangen, Nürnberg (1971).
250. SAIAS G. — *Ann. Pharm.*, Fr., 1971, 29, 4, 263—270.
251. SABON F., ALBEROLA S., TEROL A., JEANJEAN B. — *Travaux de la Société de Pharmacie de Montpellier*, 1979, 39, fasc. 1, 43—48.
252. SADEN W. — *Arch. Pharm.*, 1969, 302, 769.
253. SCHWARTZMAN G. — *J. Pharm. Pharmac.*, 1972, 24, 169.
254. SCHWENKER G. — *Arch. Pharm.*, 1962, 295, 753.
255. SEKIGUCHI K., KANKE M., TSUDA Y., ISHIDA K., TSUDA Y. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1973, 21, 7, 1 592—1 600.
256. SEKIGUCHI K., TSUDA Y., KANKE M. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1975, 23, 1 353.
257. SEKIGUCHI K., ITOK K., OWADA E., KENO K. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1964, 12, 1 192.
258. SHEN T. Y. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, 85, 458.
259. SHAMI E. G., BERNARDO P. D., HATTIG E. S., RAVIN L. J. — *J. Pharm. Sci.*, 1972, 61, 1 318.
260. SHAW G., BOYD A. M., BAYLIFF D., SHEPHERD M. D., ANDERSON F. W. — *Patent britanic* 899667 (1962).
261. SHOZO MIYAZAKI și colab. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1974, 22, 3 638.
262. SIMMONS D. S. — *Canad. J. Pharm. Sci.*, 1972, 61, 7, 122.
263. SIMMONS D. S., RANZ R. J., FIGOTTE P., SZABOLES S. — *Canad. J. Pharm. Sci.*, 1970, 5, 2, 49—31.
264. SIMMONS D. S., RANZ R. J., GYANCHANDANI N. D., PICOTTE P. — *Canad. J. Pharm. Sci.*, 1974, 62, 8, 125.
265. SIMONELLI A. P., METHA S. C., HIGUCHI W. I. — *J. Pharm. Sci.*, 1969, 58, 538.
266. SMAKULA E., GORI A., WOTIX A. A. — *Spectrochim. Acta.*, 1957, 9, 346.
267. SPENCER J. L., SIN F. Y., JACKSON B. G., HIGGINS A. M., FLYNN E. H. — *J. Org. Chem.*, 1962, 32, 500.
268. STAM C. H., CAROLINA H., MAC GILLORRY — *Acta Cryst.*, 1963, 16, 62.
269. STANLEY-WOOD M. G., RILEY G. S. — *Pharm. Acta Helv.*, 1972, 47, 1, 58.
270. SUMMERS M. P., CARLESS J. E., EHEVER R. P. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1970, 22, 8, 615.

271. SUNWOO C., EISEN H. — *J. Pharm. Sci.*, 1971, 60, 238.
272. SVATEK E., KNABLOCH E., BUDESINKY Z. — *Ceskoslov. farm.*, 1966, 15, 470.
273. SHAW G., BOYD A. N., BAYLIFF D., SHEPHERD M. D., ANDERSON F. W. — *Patent britanic*, 899667 (1962).
274. SINGLETON W. S., WARD T. L., DOELEAR F. G. — *J. Amer. Oil. Chem. Soc.*, 1950, 27, 143.
275. TAMURA G., KUWANO N. — *Yakugaku Zasshi*, cit : *Chem. Pharm. Bul.*, 1972, 21, 9, 1 857.
276. TAMURA G., KUWANO N. — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1961, 81, 755.
277. TAKLA R. G., CHRONEOS J. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1977, 29, 640.
278. TAWASHI R., GHOPRA S. K. — *Canad. J. Pharm. Sci.*, 1970, 5, 87.
279. TAWASHI R. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1969, 21, 701.
Science, N. Y., 1978, 160, 76.
280. TAWASHI R. — *J. Mond. Pharm.*, 1968, 11, 371.
281. VAJAYUN M. — *Curr. Sci.*, 1971, 401, 262.
282. VAN STRAELEN P., DE YONGH — *The Lancet*, 1974, dec. 21, p. 1 518.
283. WATANABE A., NAKAMACHI — *Yagugaku Zasshi*, 1976, 96, 10, 1 239—1 243.
284. WATANABE A., TANAKA V. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1977, 25, 9, 2 239—2 243.
285. WATANABE A. — *Naturwissenschaften*, 1941, 29, 116.
286. WELTSCHHEYA PAYLOVA A. — *Pharmazie*, 1979, 34, 7, 449.
287. WATANABE A., KAMIS H. — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1942, 62, 501.
288. WHEATLEY P. Y. — *J. Chem. Soc.*, 1964, p. 6 036—48.
289. WILLIAMS P. P. — *Acta Cryst.*, B, 1973, 29, 1 572.
290. WURSTER D. E., TAYLOR jr. R. W. — *J. Pharm. Sci.*, 1965, 54, 670—876.
291. VAN ZEBEN, BOSTMEYER D. J. — *Med. T. Geneves.*, 1962, 106, 1 583.
292. ZYP C. V. — *Pharm. Werkbl.*, 1938, 75, 585.
293. YANG S. S., GUILLORY J. K. — *J. Pharm. Sci.*, 1972, 61, 13, 26—40.
294. YOKOYAMA T. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1978, 26, 4, 1 044—48.
295. YOKOYAMA T., UMEDA T., KURODA K. — *Yakugaku Zasshi*, 1979, 98, 8, 837—842.
296. YAKOWITZ M. — *J. Ass. Offic. Agr. Chem.*, 1948, 31, 656.
297. YURIKO. KATO, FUJIO, WATANABE — *Yakogaku Zasshi*, 1978, 98, 5, 639—48.
298. * * * — *X-ray Powder Acta Fils published by American Society for Testing Materials* (10—559, 10—567), 1972.
299. * * * — *USP XIX*, p. 15, 1976.
300. MORASSO M. I., HIRNAS E., FIRMANI E., PEZOA R., CID E. — *Pharm. Acta Helv.*, 1980, 55, 10, 270.
301. AZIBI M., DRAGUET-BRUGHMANS M., BOUCHE R. — *Pharm. Acta Helv.*, 1981, 56, 7, 190—193.
302. AL-SAIEQ S. S., RILEY G. S. — *Pharm. Acta Helv.*, 1981, 56, 4—5, 125—129.

5. Implicațiile polimorfismului în farmacie

5.1. Generalități

Polimorfismul apare destul de frecvent în cadrul preparatelor medicamentoase. După cum se știe, diferitele structuri cristaline ale aceleiași substanțe, determină modificarea unor proprietăți fizice ale substanțelor respective ca : punctul de topire, punctul de fierbere, căldura de dizolvare, solubilitatea, viteza de dizolvare, proprietățile optice, tensiunea de vaporizare etc. Aceste deosebiri dispar în momentul topirii sau a dizolvării substanței, respectiv în momentul dispariției rețelei cristaline.

Proprietățile termodinamice influențează stabilitatea, cinetica de dizolvare și solubilitatea diferitelor forme polimorfe, afectând net biodisponibilitatea. Modificațiile metastabile sînt mai solubile în apă și au o reactivitate chimică și biologică superioară modificațiilor polimorfe stabile, proprietăți deosebit de importante în utilizarea lor în scop terapeutic (2, 3, 10, 11).

Din punct de vedere farmaceutic folosirea modificațiilor polimorfe cu cea mai ridicată activitate biologică poate duce la obținerea unor forme farmaceutice cu activitate diferită pentru același medicament, în funcție de forma cristalină și activitatea polimorfului folosit.

Medicamentele obișnuite utilizate însă în terapeutică sînt, de obicei, amestecuri în proporții diferite a două sau mai multe forme polimorfe, cu parametri fizico-chimici diferiți. Din această cauză problema purității polimorfice, a identificării și estimării ei, a efectelor produse asupra solubilității și biodisponibilității, constituie aspecte majore în studiul substanțelor medicamentoase. De altfel, realizarea unor amestecuri de forme polimorfe, în vederea obținerii unui anumit efect terapeutic, este de recomandat în practica medicală și farmaceutică.

Polimorfismul substanțelor medicamentoase nu este deci numai o problemă analitică ci și de tehnologie galenică și biofarmaceutică. Cunoașterea polimorfismului poate duce pe de o parte, în cazul depozitării suspensiilor, a unguentelor și a altor forme farmaceutice și cosmetice la schimbări în ceea ce privește mărimea particulelor și pierderea din activitate, iar pe de altă parte determină alegerea celor mai adecvate forme polimorfe la obținerea soluțiilor și a comprimatelor (15).

Semnificația farmaceutică a polimorfismului se poate deduce din figura 5.1, care reprezintă soarta unui medicament de la obținere pînă la eliminarea din organism (4). Din această schemă se poate observa că în fiecare etapă în care medicamentul intervine ca substanță solidă, polimorfismul

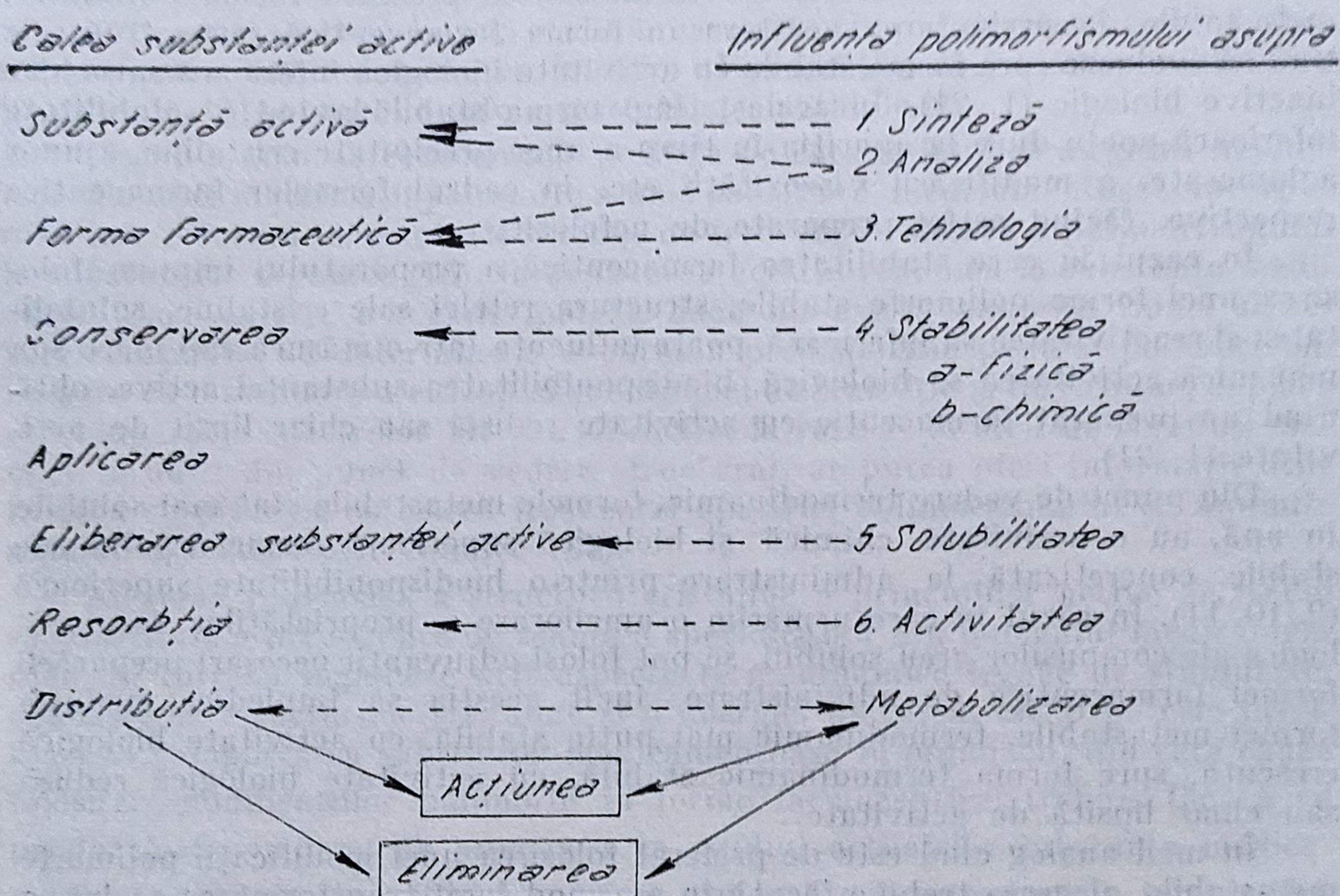


Fig. 5.1. Semnificația farmaceutică a polimorfismului.

poate fi un factor care influențează acțiunea substanței respective (4). În consecință, polimorfismul influențează sinteza și analiza substanțelor medicamentoase și a formelor farmaceutice, tehnologia lor de obținere, stabilitatea și eliberarea substanțelor active din forme farmaceutice în organism, resorbția lor, dependentă de solubilitatea și reactivitatea substanței solide, cu un cuvînt biodisponibilitatea.

Sinteza. Formele polimorfe pot prezenta capacități diferite de reacție și ca urmare vor apărea diferențe în sinteza substanțelor medicamentoase.

Analiza. În controlul farmaceutic de calitate sînt preferate metodele fizice (termoanaliza, spectroscopia IR, difractometria de raze X etc.), care permit identificarea, studierea și cunoașterea formelor polimorfe. Acest lucru este valabil, atît pentru materiale prime, cît și pentru substanțele care au fost izolate din preparate farmaceutice sau chiar din lichide biologice, deoarece acestea pot apărea, după condițiile de cristalizare, în diferite forme cristaline cu proprietăți fizice diferite (23). Fiecare lot nou trebuie să corespundă din punct de vedere al identității chimice, al purității și a stării cristaline cu cele anterioare, testate pe animale și pe oameni. Modificarea solvenților de purificare și cristalizare poate fi însoțită de o modificare neobservată a formei cristaline și efecte clinice nedorite. O atenție corespunzătoare trebuie acordată solvațiilor (1, 3).

Tehnologia formelor farmaceutice. În tehnica de obținere a formelor farmaceutice, cunoașterea comportării diferitelor forme polimorfe, prezintă o importanță cu totul deosebită pentru transformarea unor medicamente active în forme farmaceutice corespunzătoare. În cazul în care substanțele active componente ale unei forme farmaceutice prezintă forme polimorfe, metastabile, la prelucrarea acestora în forma farmaceutică respectivă, ele tind să evolueze spre forme stabile cu activitate biologică inferioară sau chiar inactive biologic (1, 21). În același timp forma stabilă având o solubilitate inferioară poate duce la apariția în timp a unor precipitate cristaline, a unor aglomerate, a modificării vîscozității etc. în cadrul formelor farmaceutice respective, făcînd astfel preparate de nefolosit.

În cazul în care stabilitatea farmaceutică a preparatului impune folosirea unei forme polimorfe stabile, structura rețelei sale cristaline, solubilitatea și reactivitatea sa inferioară, poate influența într-o măsură mai mare sau mai mică activitatea sa biologică, biodisponibilitatea substanței active, obținînd un preparat farmaceutic cu activitate redusă sau chiar lipsit de activitate (1, 21).

Din punct de vedere termodinamic, formele metastabile sînt mai solubile în apă, au o activitate chimică și biologică superioară formelor polimorfe stabile, concretizată la administrare printr-o biodisponibilitate superioară (2, 10, 11). În cazul în care urmărim o ameliorare a proprietăților farmacologice ale compușilor greu solubili, se pot folosi adjuvanții necesari preparării formei farmaceutice de administrare, încît aceștia să împiedice evoluția formei metastabile, termodinamic mai puțin stabilă, cu activitate biologică crescută, spre forma termodinamic stabilă, cu activitate biologică redusă sau chiar lipsită de activitate.

În mod analog cînd este de preferat folosirea unei modifi cații polimorfe metastabile, alegerea trebuie făcută în așa mod încît transformarea sa într-o modifi cație stabilă să aibă loc lent într-un interval de timp care să depășească administrarea sau conservarea normală a medicamentului prescris.

În unele cazuri se pot folosi amestecuri, în diferite proporții a mai multor modifi cații palimorfe sau o formă unitară amorfă a polimorfilor respectivi.

Activitatea. În capitolul 4 sînt descrise exemple de forme polimorfe cu activitate chimică și biologică diferită. Palmitatul de cloramfenicol forma β (denumită și A), cu p.t. mai ridicat (91—92°C), nu se dizolvă în intestinul subțire și este în consecință inactivă. Forma α (denumită și B), cu p.t. 86—88°C este activă biologic. Farmacopeea română și farmacopeele din unele țări (S.U.A., Anglia, Australia, Suedia, Norvegia) limitează conținutul admisibil al formei inactive (A) în preparatele medicamentoase (22, 3).

În mod analog, insulina zinc amorfă este ușor absorbită și are o durată de acțiune relativ scurtă, în timp ce produsul cristalizat este utilizat la obținerea produselor retard.

De asemenea dintre cele două forme polimorfe ale aspirinei, forma polimorfă II metastabilă, cu p.t. 123—124°C și căldura de topire de 36,5 cal/g are o solubilitate superioară formei I și administrată intern produce o concentrație de două ori mai mare în plasmă.

În cazul administrării interne a formei anhidre de ampicilină, se ajunge la o concentrație maximă de 2,2 g/ml după 60 minute, în timp ce prin administrarea unei cantități similare, de trihidrat de ampicilină, concentrația maximă de 1,7 g/ml se atinge abia după 120 minute.

Comportarea diferită a modifațiilor polimorfe impune deci cunoașterea cât mai detaliată a proprietăților fizice și chimice ale substanțelor polimorfe cristalizate, dînd răspuns mai ales la întrebările : care este stabilitatea modifațiilor polimorfe, este reversibil sau ireversibil polimorfismul substanței solide, adică transformarea ei este enantiotropă sau monotropă, are loc de la o formă metastabilă la una stabilă, care este timpul necesar acestei transformări, care este solubilitatea in vitro și absorbția, deci biodisponibilitatea in vivo a substanței polimorfe metastabile sau stabile etc.

Ținînd seama de consecințele posibile pe care le implică alegerea nejudicioasă a unei modifații polimorfe a unei substanțe medicamentoase încorporată într-o formă farmaceutică, cât și de frecvența ridicată a polimorfismului la substanțele organice (16), în depistarea acestui fenomen la substanțe medicamentoase active, s-a emis ipoteza dacă nu există anumite tipuri structurale capabile să determine o eventuală predispoziție pentru polimorfism. Se pare că o evaluare a entropiei și entalpiei de tranziție și de fuziune, cuplată cu comparația spectrelor IR și a difracției la raze X la serii de compuși chimici înrudiți din punct de vedere structural, ar putea oferi informații utile în ceea ce privește corelarea frecvenței apariției polimorfismului cu anumite aspecte ale structurii chimice (24).

Alegerea judicioasă a structurii cristaline a principiilor active ar trebui să constituie o preocupare de seamă a specialiștilor din domeniul medicamentelor, și care să înglobeze atît aspecte termodinamice legate de stabilitate, cunoașterea structurilor cristaline și a energiei de rețea, cât și pe cele privitoare la comportarea substanței medicamentoase în organism, din care cauză folosirea modifațiilor polimorfe în forme farmaceutice, trebuie făcută cu prudență. Se impune de asemenea ca studiul actualelor substanțe medicamentoase cristalizate, cât și a celor ce urmează a fi introduse în terapeutică să fie amănunțit cercetate și din punct de vedere al existenței formelor polimorfe.

5.2. Obținerea și stabilitatea unor forme farmaceutice

Formele polimorfe influențează în mod simțitor calitatea preparatelor farmaceutice atît în ceea ce privește stabilitatea cât și a acțiunii lor biologice diferite, așa cum vom putea vedea în exemplele de mai jos și altele indicate în cadrul lucrării.

5.2.1. Suspensii

Substanțele medicamentoase încorporate în forme farmaceutice sub formă de suspensii apoase sau uleioase pot fi influențate de natura formei polimorfe atît în ceea ce privește administrarea parenterală, ca urmare a creșterii sensibile, a cristalelor (8) cât și a micșorării solubilității și deci a absorbției (17, 20). Se pot produce aglomerări ale produsului activ suspendat

care să împiedice repartiția sa uniformă prin agitare, în urma trecerii de la o formă polimorfă metastabilă la una stabilă. Ca urmare, introducerea unor astfel de preparate în seringi, pentru administrare injectabilă, devine imposibilă, iar folosirea lor sub formă de instilații, colire, este dureroasă (11).

5.2.2. Unguente

Comportarea polimorfă a grăsimilor, a acizilor și alcoolilor grași, ai esterilor parțiali și glicerinei și ai parafinelor solide, este cunoscut de multă vreme (14).

Se cunoaște, de asemenea, importanța deosebită pe care o prezintă rețeaua de gel pentru structura coloid-chimică a unguentelor, de care depinde posibilitatea de încorporare a componentelor lipofile, și a apei, determinând simultan și proprietățile reologice ale acestora.

În cazul unguentului hidrofil, prevăzut în DAB 7, cu o comportare analoagă fazei polimorfice a alcoolului cetostearic la topire și răcire lentă cristalizează la început modificarea α , care se transformă apoi în modificarea β , stabilă la temperatura camerei. Alcoolul cetilic și stearic în stare pură, componente ale unguentului, cristalizează la început sub forma modificării α , care trece apoi în modificarea γ_4 , monoclinică, stabilă. Celelalte componente ale unguentului, n-alchilsulfatii și parafinele nu influențează semnificativ tranzițiile fazei la alcoolul cetostearic. Unguentele care au o astfel de rețea cristalină a gelului trebuie să fie amestecate, după topire pînă în momentul în care au atins temperatura camerei, în caz contrar cedează componentele lichide, fixate doar mecanic de rețea, în perioada în care are loc transformarea fazei polimorfice a rețelei gelului (14).

În cazul unguentelor care conțin ingredientul activ suspendat în baza de unguent, pot interveni, la folosirea greșită a unui polimorf, o inversare de faze într-o fază mai stabilă, care să ducă la obținerea unor unguente granulose, inacceptabile cosmetic sau produse în care ingredientul activ este distribuit neuniform (11).

Suspendarea unei faze metastabile cu solubilitate ridicată în baza de unguent, prezintă riscul apariției germenilor de cristalizare a unei modificări mai puțin solubile, care duce la schimbarea distribuției mărimii cristalelor în sistem, ca urmare a înlocuirii treptate a forme metastabile de către cea stabilă.

În cazul în care transformarea modificării metastabile în cea stabilă are loc foarte încet, se pot folosi astfel de forme la prepararea unguentelor, cremelor de față etc.

Unguentele, cremele, gelurile care conțin apă, pot mări, teoretic, formarea cristalelor hidratate cu caracteristici de solubilitate modificate.

5.2.3. Supozitoare

În cadrul supozitoarelor pot avea loc tranziții polimorfe care să ducă la modificarea proprietăților fizice ale bazei sau a forme cristaline a substanței active.

Formele polimorfe ale bazei de supozitoare pot duce la obținerea unui produs care suferă o modificare a caracteristicilor sale de topire. Astfel dacă

punctul de topire al bazei de supozitoare depinde de temperatura corpului animal pentru eliberarea componentului activ, atunci o modificare mică a p.t. poate avea consecințe serioase privind utilizarea unor astfel de supozitoare.

În cazul în care p.t. este scăzut, produsul se poate înmuia sau topi la temperatura de păstrare în farmacie, iar dacă punctul său de topire devine mai ridicat decât cel anticipat, dizolvarea supozitorului la administrare devine necorespunzătoare.

Untul de cacao, ca multe alte trigliceride care prezintă trei forme polimorfe, se întâlnește sub patru forme cristaline γ cu p.t. = 18° ; α (p.t. = 22°), β' (p.t. = 28°) și β (p.t. = $34,5^{\circ}$).

Supozitoarele preparate prin topirea untului de cacao la $60-70^{\circ}$, turnarea în forme și răcire rapidă la frigider, se topesc la 30° , ceea ce face folosirea lor impracticabilă vara, deoarece se topesc (lichefiază ușor) chiar în timpul administrării lor bolnavilor.

Supozitoarele preparate prin încălzirea untului de cacao numai în câteva grade peste punctul său de topire, vor avea un punct de topire mai ridicat și se pot administra și mânuie cu ușurință.

Untul de cacao topit și încălzit la $60-70^{\circ}$, la răcire suferă o suprarăcire și formează cristalele forme α , metastabilă, cu p.t. scăzut, care trece lent în forma β' și β . Transformarea este monotropă.

Moës și Jaminet (19) în studiul lor privind influența procesului de îmbătrânire a supozitoarelor asupra absorbției rectale a paracetamolului, scot în evidență unele corelații între excreția sa urinară in vivo și procesul de îmbătrânire a șase baze diferite de supozitoare. Procesul de îmbătrânire produce o micșorare semnificativă a vitezei de eliminare urinară a paracetamolului în funcție de formulare. După autorii citați bazele de supozitoare lipofile, caracterizate prin modificarea unor proprietăți fizice (p.t., proprietăți reologice, timpul de lichefiere la 37°C etc.), ca urmare a transformării lor în forme cristaline mai stabile, în cadrul procesului de îmbătrânire, în timp, nu trebuie să fie utilizate la prepararea supozitoarelor rectale care conțin SM destinate exercitării unor acțiuni sistemice.

În unele cazuri poate avea loc o creștere simplă a cristalelor fără modificarea rețelei cristaline; caracterul mai moale al bazelor de supozitoare comparativ cu SM activă facilitează uneori creșterea cristalelor mai mari pe seama celor mai mici, care le „alimentează”. Are loc astfel o modificare a curbei de distribuție a particulelor componente, care se deplasează spre particule mai mari, proces însoțit de o modificare paralelă a biodisponibilității. Creșterea cristalelor poate fi întârziată prin alegerea unor adjuvanți corespunzători.

5.2.4. Soluții

Solubilitatea substanțelor active prezintă o importanță deosebită la prepararea soluțiilor. În cazul în care se folosește o formă metastabilă a substanței medicamentoase a cărei concentrație depășește solubilitatea de echilibru a unei modifi cații mai puțin solubile, rezultă o formulare nestabilă termodinamic.

Unele soluții care sînt suprasaturate în privința formei stabile a substanței medicamentoase pot rămîne în această stare perioade relativ lungi de timp.

Formarea întîmplătoare a germenilor de cristalizare a formei stabile, duce la apariția cristalelor în soluție pînă se ajunge la un echilibru față de această formă. Astfel de cazuri sînt frecvente la substanțele medicamentoase puțin solubile în apă, ca de exemplu : corticosteroizii. În astfel de cazuri rezolvarea se poate face prin adăugarea unui solvent pentru forma polimorfă mai greu solubilă.

În unele cazuri hidrații și solvații pot cristaliza din soluție din care cauză, în timp, unele soluții injectabile trebuie înlocuite ca urmare a fenomenului de cristalizare. În mod analog cristalizează zaharoza, glucoza din siropuri, proces care poate fi întîrziat prin adăugare de glicerină sau sorbitol.

În perioada de stocare unele substanțe medicamentoase în stare solidă pot suferi transformări, așa de exemplu din cele trei modificatii ale clorhidratului de tetracilină modificatia III, în care se transformă în scurt timp și modificatia I-a, formează ușor un hidrat. Din această cauză se recomandă să se utilizeze în colire, exclusiv modificatia II care nu este higroscopică (6).

Soluțiile injectabile care conțin cristale trebuie verificate în mod regulat în privința creșterii cristalelor în cursul perioadei de valabilitate a produsului comercial ; limitele impuse de Casa producătoare sau de farmacopee în ceea ce privește distribuția mărimii cristalelor, trebuie respectat în mod obligatoriu pe întreaga perioadă de conservare și valabilitate.

5.2.5. Pulberi

Folosind diferența de densitate a polimorfilor enantiotropi, polimorfismul s-ar putea folosi în industria farmaceutică la prepararea unor medicamente sub formă de pulberi fine de ordinul micronilor, obținute astăzi prin metode de micronizare. Astfel încălzirea peste temperatura lor de transformare în alt polimorf a unor modificatii polimorfe ale aceleiași substanțe, cu densități diferite, și răcirea lor la temperatura camerei, poate produce modificări în structura cristalelor respective care să ducă la pulverizarea (divizarea) lor în particule foarte fine. Repetarea acestor operații, fără a produce degradarea chimică a produsului, facilitează formarea pulberilor foarte fine.

Polimorfismul influențează și stabilitatea chimică a unor substanțe medicamentoase, datorită, fie solvenților adsorbiți la cristalizarea lor din soluții cu formare de solvați, fie modului diferit de absorbție a luminii de către formele polimorfe.

Macek (17) a arătat că penicilina G sodică sau potasică, obținută sub formă amorfă, prin evaporare din soluție, are o stabilitate chimică inferioară penicilinei G sodice sau potasice cristalizate. Astfel penicilina G potasică cristalizată este rezistentă la căldura uscată fără descompunere semnificativă timp de cîteva ore ; în aceleași condiții produsul amorf suferă o pierdere considerabilă a activității sale. Această comportare prezintă o importanță deosebită la prepararea tabletelor și drajeurilor și este întîlnită relativ frecvent la compuşii polimorfi.

5.2.6. Comprimate

Comportarea la tabletare a unor pulberi, în care ingredientul activ se găsește în proporție mare, este diferită și se datorește structurii interne a cristalelor mai ales anizotropiei, coeziunii și durității lor. Formele polimorfe ale aceleiași substanțe medicamentoase, pot prezenta, din cauza structurii cristaline interne comportări diferite la tabletarea lor. În astfel de cazuri sînt preferate formele polimorfe care se pretează cel mai ușor la tabletare (9).

Bürger A. (5) a cercetat influența polimorfismului la clorpropamid asupra proprietăților comprimatelor. Punctele de topire ale ambelor forme de încorporare (II și III) se deosebesc numai cu 3°C, în timp ce proprietățile fizice ale comprimatelor obținute (75% substanță activă) sînt mult diferite. Clorpropamidul, forma II și III, alături de 25% adjuvanți s-a supus la trei presiuni de tabletare diferite. Autorii au comparat „in vitro” vitezele de eliberare a substanțelor active, rezistența la rupere și porozitatea comprimatelor obținute folosind 18 șarje diferite, cînd au observat următoarele diferențe:

- 1) Comprimatele cu forma III stabilă, care au greutatea specifică mai mare au rezistența la rupere de 1,25 și 3,54 C.P. Comprimatele cu forma II, cu greutate specifică mai mică, au necesitat o forță de desfacere de 6,42—10,20 CP.

- 2) Porozitatea comprimatelor cu forma III a fost aproximativ dublă față de a comprimatelor cu forma II.

- 3) Din rezultatele de măsurare a densităților aparente și a vitezei de eliberare rezultă că forma II este mai ușor deformabilă plastic.

- 4) În ciuda rezistenței mai mari la rupere a comprimatelor cu forma II, acestea au avut o viteză de desfacere egală și o viteză de solvire mai mare decît a comprimatelor conținînd forma III.

Deci forma II se poate comprima direct mai ușor obținîndu-se tablete mai bune. Autorii au dedus că din două forme date se comprimă mai ușor, cea cu entropia cea mai mare. Aceste rezultate au fost deduse din comportarea ambelor forme de solvire, la topire și din rezultatele spectrelor IR.

O serie de exemple au confirmat că numai prin modificarea formei cristaline sau a repartiției mărimii granulelor substanței active, e posibilă o comprimare directă. Astfel, pentru comprimarea directă a clorpropamidului se preferă cristale cu diametrul de 0,5—1 mm și de formă sferică care să permită multe puncte de contact și formarea legăturilor necesare interparticulare.

Hüttenrauch și colab. (12, 13) au arătat că α -lactoza mai densă formează comprimate mai puțin rezistente decît monohidratul de α -lactoză cu greutatea specifică mai mică.

Caramella C. și colab. (7), lucrînd cu două forme diferite de tablete de sulfametoxidiazină, au constatat diferențe în vitezele de eliberare a substanței active, ele nu pot fi atribuite polimorfismului, ci proprietăților mecanice ale substanței active care pot fi influențate în mare măsură de adjuvanții folosiți (75%).

Summers și colab. (23) au arătat că formele polimorfe ale barbitalului au o comportare diferită față de curgerea plastică la comprimare.

În cazul comprimatelor sublinguale cu forme metastabile este necesar a se lua măsurile corespunzătoare ca SM activă să nu se transforme într-o formă mai stabilă și mai puțin solubilă, în cursul procesului de comprimare.

În schimb în cazul comprimatelor a căror dezagregare trebuie să aibă loc lent, utilizarea unei forme polimorfe mai puțin solubile, ar putea constitui un avantaj.

Comportarea SM active față de solventii utilizați în cadrul procesului tehnologic de obținere a comprimatelor (granularea umedă a pulberilor etc.), trebuie urmărită atent, de asemenea pulverizarea ingredientelor și a SM active trebuie urmărită cu multă atenție pentru a se evita modificarea structurii lor cristaline.

Bibliografie

1. ANDERSON C. M. — *Austr. J. Pharm.*, 1960, 47, p. 44.
2. BALLARD B. E., HELSON E. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1962, 135, p. 120.
3. BORKA L. — *Crystal Polymorphism of Drug. Detection, Analysis and Some Pharmaceutical Aspects*, Oslo, 1976.
4. BÜRGER A. — *Oestr. Apot. Ztg.*, 1977, 31, 51, 17, 1 050.
5. BÜRGER A. — *Pharm. Ind.*, 1976, 38, 3, 306.
6. BÜRGER A. — *Acta Pharm. Tehn. Supl.*, 1979, 7, 107.
7. CAMELLA G., COLOMBO P., CONTE U. — *Il Farmaco*, Ed. Prat. 1975, 30, 4, 194—206, 496—501.
8. DELONGO H., JULIEN M. A., LAGET J. P., PARENT J. M. — *J. Pharm. Belg.*, 1974, 29, 1, 16—30.
9. FÜHRER G. — *Acta Pharm. Tech. Suppl. 6*, 129—140 (1978).
- 9b. HALEBLIAN J., Mc CRONE W. — *J. Pharm. Sci.*, 1965, 58, 8, 911.
10. HIGUCHI W. I., BERNARDO P. D., MEHTA S. C. — *J. Pharm. Sci.*, 1967, 56, p. 200.
11. HIGUCHI T. — *J. Amer. Pharm. Ass. Sc. Ed.*, 1958, 47, p. 657.
12. HÜTTENRAUCH R., KRINEA J. — *Pharmazie*, 1977, 32, 48.
13. HÜTTENRAUCH R., JACOB J. — *Int. J. Pharm.*, 1978, 1, 183.
14. JUNGINGER H., FÜHRER G., BEER A., ZIEGENMEYER J. — *Pharm. Ind.*, 1979, 41, 4, 380.
15. KROWEZYWSCHI L. — *Farm. Polska*, 1971, 27, 12, 931—941.
16. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M. — *Pure Appl. Chem.*, 1965, 10, 133.
17. MACEK T. J. — *Am. J. Pharm.*, 1965, 137, 217.
18. MACEK T. J. — *U. S. Patent*, 1954, 2, 671, 750, martie 9.
19. MOËS A., JAMINET F. — *Pharm. Acta Helv.*, 1976, 51, 119.
20. MOGERLEIN B. J., DALE J. K., WATCHEL L. W. — *U. S. Patent*, 1958, 2, 828, 319, martie, 25.
21. MULLINS J. D., MACEK T. J. — *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.*, 1960, 49, p. 245.
22. * * * — *Pharmacopea Nordica* (1963), Addendum 1967, p. 751.
23. SUMMERS M. O., ENEVER R. P., CORLESS J. E. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1976, 28, 89.
24. YANG S. S., GUILLORY J. K. — *J. Pharm. Sci.*, 1972, 61, 13, 26—40.

6. Metode de cercetare a polimorfismului

În studiul polimorfismului se folosesc metode fizico-chimice și biologice.

Metodele fizico-chimice dau indicații asupra existenței eventuale a polimorfismului, a proprietăților diferitelor modifiții polimorfe, a constantelor lor termodinamice și asupra transformărilor din cadrul preparatelor gale-nice (9).

Metodele biologice urmăresc comportarea diferitelor forme polimorfe în organism, determinarea vitezei lor de absorbție, a concentrației sanguine și a excreției urinare; ele sînt de fapt metode farmacologice curente (17).

6.1. Metode fizice

Dintre metodele fizico-chimice folosite pentru decelarea formelor edificului cristalin și determinarea constantelor termodinamice ale diferiților polimorfi, mai utilizate sînt:

6.1.1. Cristalografia optică

În lucrarea sa de cristalografie, Biles J. A. (2) a discutat cristalografia optică și aplicațiile ei la identificarea polimorfilor.

Observarea cristalelor la microscop, în lumină ordinară sau polarizată, determinarea indicelui de refracție, izotropia și anizotropia acestora, permite unui cristalograf experimentat identificarea stării polimorfe a unei substanțe. Diferiții polimorfi ai unui cristal pot aparține uneia sau mai multor clase depinzînd de efectul transmisiei de lumină în diferite direcții prin cristale. Astfel, în cristalele izotrope, viteza luminii și indicii de refracție dependent de ea, au aceeași valoare în toate direcțiile, în timp ce la cristalele anizotrope pot exista două sau trei viteze diferite ale luminii și deci indici diferiți de refracție.

Diferiții polimorfi, avînd structuri interne diferite aparținînd diferitelor sisteme cristaline, vor avea indici de refracție diferiți.

Cu ajutorul microscopului polarizat, prevăzut cu o instalație de încălzire, respectiv de răcire (termomicroscopia), metodă preconizată de Köfler (14), Mac Crone (18) și dezvoltată de Kuhnert-Brandstätter (15) se poate determina :

- existența polimorfismului ;
- gradul de stabilitate al formelor metastabile ;
- temperatura de tranziție și punctele de topire ;
- viteza de tranziție într-un interval larg de temperatură și în diferite condiții fizice.

Folosind cristalografia optică Biles J. A. (2) a studiat polimorfismul unor hormoni steroizi, iar Trivedi J. și colab. (30) au descris proprietățile optice ale hidraților de ouabaină.

În cadrul numeroaselor cercetări efectuate la Institutul de Farmacognozie al Universității din Innsbruck (Austria) de către Kuhnert-Brandstätter și colab., în Japonia de către Watanabe, Tanaka, Yokoyamo, Umeda, Kuroda etc. (31, 32) și mulți alți cercetători din alte țări, această metodă a fost și este utilizată curent în studiul polimorfismului derivaților barbiturici (4.2.11), hormonilor steroizi (4.2.8), sulfamidelor (4.2.2) și alte multe substanțe medicamentoase, indicate în cadrul prezentei monografii.

6.1.2. Difrakția razelor X

Determinarea structurii reticulare a unei substanțe cristalizate se face în mod curent prin roentgenografie și mai rar prin electronografie sau neutronografie. Metodele roentgenografice de cercetare a structurii substanțelor cristaline se bazează pe relația fundamentală a lui Wolff-Bragg :

$$2 d \sin \alpha = n \lambda \quad (6.1)$$

care permite determinarea distanței dintre planele reticulare care corespund unui anumit unghi α de difracție sau de reflecție selectivă.

În funcție de proba analizată și de compoziția spectrală a radiației folosite, există trei metode principale diferite de analiză roentgenostructurală :

- metoda Laue, care folosește un cristal fix și un fascicul policromatic de raze X ;
- metoda cristalului rotativ cu monocristal rotativ sau oscilant, care modifică în continuu unghiul de incidență și un fascicul monocromatic de raze X ;
- metoda Debye-Scherrer, care folosește un policristal (pulbere cristalină) care conține cristale având toate orientările posibile și raze X monocromatice.

În funcție de poziția ionilor, atomilor, sau moleculelor care ocupă nodurile unei rețele cristaline, substanțele cristaline sub formă de pulberi vor produce tipuri caracteristice de difracție a razelor X, formate din picuri în anumite poziții și cu intensități diferite în funcție de natura formei polimorfe.

Difrakția razelor X permite diferențierea substanțelor conținute într-un amestec în forma fazelor lor cristaline; fiecare substanță dintr-un amestec producând liniile sale de difracție, independent de celelalte substanțe.

Această metodă nedestructivă folosește cantități foarte mici de substanță, care pot fi recuperate, permite estimarea proprietăților unei forme polimorfe într-o pulbere de analizat, dar nu dă însă indicații privitoare la stabilitatea formelor polimorfe. Deoarece picurile difracției sînt aditive pentru amestecuri de compuși, trebuie avut grijă ca probele analizate să nu conțină impurități. Această metodă este frecvent folosită, de obicei alături de alte metode, la studiul formelor polimorfe.

Astfel Masatoshi, (21) utilizînd difracția razelor X a arătat că forma amorfă a palmitatului de cloramfenicol este constituită din două forme metastabile δ și sub- α . Spectrele de difracție a razelor X ale celor două forme sînt diferite: forma sub- α prezintă picuri foarte largi cu poziții similare formei α dar cu intensități mult mai slabe.

Utilizînd difracția razelor X Bartoletti A și colab., au descris o formă A solubilă și una B metastabilă de clorhidrat de clordiazepoxid.

Kaliszan R. și Háč E. (13) folosesc această metodă la descrierea clatrților barbitalului conținînd 4,9% CaBr_2 .

Cu ajutorul spectrofotometriei de raze X, Callow și Kennard (8) au descris cinci forme cristaline ale acetatului de cortizon.

Matsunga J. (22), confirmă prin metoda difracției razelor X existența celor trei forme polimorfe de fenilbutazonă, iar Pearson și col. (24) tot trei modificări polimorfe ale oxiclozamidei.

6.2. Metode termice

Metodele termice se bazează pe stadiul modificărilor proprietăților fizice și chimice în timp, la temperatură constantă sau în regim programat de temperatură (la încălzire sau răcire). Astfel prin încălzirea programată a unei SM se poate decela modificări cristaline, topirea lor parțială, decelarea moleculelor solvate, utilizînd un montaj cu ulei de parafină sau cu gel de silcon se determină p.t. sau domeniul de topire cuprins între temperatura la care apar primele picături de lichid și aceea la care dispar ultimele cristale, puritatea substanțelor, interacțiuni între substanțe, etc.

Tehnicile analizei termice mai frecvent folosite sînt: analiza termogravimetrică (ATG); analiza termică diferențială (ATD) și analiza calorimetrică diferențială (DSC) și metoda combinată ATD-ATG.

6.2.1. Analiza termogravimetrică (ATG)

Analiza termogravimetrică se bazează pe urmărirea variației greutății substanțelor în funcție de temperatură în cursul încălzirii lor, de obicei uniforme. Prin reprezentarea grafică greutate-temperatură se trasează curba termogravimetrică sau termograma substanței respective.

ATG este folosită cu succes la studiul pseudopolimorfismului. În termograma solvatului prezența solventului se manifestă printr-un endoterm în formă de clopot care precede lichefierea, deosebindu-se astfel în mod evident de endotermele de fuziune și de schimbare a structurii cristaline în stare solidă.

Pelizza G. și colab. (25) folosește ATG și DSC la studiul formelor solvate S I, S II, S III și S IV ale rifampicinei.

6.2.2. Analiza termică diferențială (ATD)

Cînd o substanță suferă tranziție de fază, căldura este absorbită sau degajată. În ATD, pierderea sau cîștigarea de căldură care rezultă din modificările fizice sau chimice care au loc într-o probă, se înregistrează în funcție de temperatură deoarece substanța se încălzește cu o viteză uniformă. De exemplu, topirea, fierberea, sublimarea, vaporizarea, inversarea structurii cristaline, tranzițiile solid-solid și pierderea de apă, de solvent, produc în general fenomene endoterme în timp ce cristalizarea produce fenomene exoterme.

Pe curba termodiferențială procesele exoterme apar sub forma unor picuri îndreptate în sus, iar cele endoterme sub forma unor picuri îndreptate în jos.

Forma unei curbe ATD în condiții stabile este caracteristică substanței cercetate, fapt care permite folosirea metodei la caracterizarea și identificarea substanțelor și a formelor polimorfe. În acest ultim caz, transformarea formei nestabile, mai bogată în energie într-o formă stabilă, este însoțită de o degajare de energie sub forma de căldură (căldură latentă de transformare polimorfă), curba ATD indică în astfel de cazuri exoterme la încălzire; dacă la răcire nu se înregistrează nici un efect termic, înseamnă că transformarea respectivă a fost monotropă (ireversibilă).

Unul din avantajele analizei termodiferențiale este capacitatea de a calcula căldura de tranziție de la un polimorf la altul. Guillory folosind ATD a calculat căldurile de tranziție ale polimorfilor metilprednisolonei și a unor sulfamide.

Masse J. și colab. (20) au folosit ATD și DSC la identificarea solvaților de succinilsulfatiazol.

Müller B. W. (23) a folosit ATD și ATG la studiul pseudopolimorfismului stearatului de magneziu.

Tawaschi J. citat din (29) a folosit ATD și ATG la studiul formelor I și II ale aspirinei.

Borka L. (5, 6) a indicat cu ajutorul ATD existența a trei forme polimorfe cristaline A, B și C ale palmitatului de cloramfenicol și a unei forme amorfe și a corelat activitatea lor biologică cu căldura lor de topire variabilă de la o formă la alta etc.

6.2.3. Analiza calorimetrică diferențială

Analiza termică diferențială (ATD) și analiza calorimetrică diferențială (Differential Scanning Calorimetry) (ACD sau DSC), sînt larg utilizate în studiul polimorfismului. În primul caz diferența de temperatură între probă și referință (etalon) este măsurată în cursul unui program de încălzire sau răcire controlată. O diferență de temperatură este cauzată de un proces exoterm sau endoterm apărut în cadrul probei. În cazul calorimetriei diferențiale de analiză (DSC) se măsoară direct diferența de energie necesară pentru a se menține aceeași temperatură în probă și în referință în cursul cedării sau absorbției de căldură. Efectuată pe probe de ordinul miligramelor, ea indică compoziția unei substanțe înainte, în timpul și după topire, și permite determinarea calitativă și cantitativă a purității SM plecînd de la curbe de topire.

Curba de topire a unei substanțe obținută prin analiza calorimetrică diferențială permite cunoașterea p.t., dependent de unele condiții experimentale ca : viteza de încălzire, proba de încercare, mărimea cristalelor etc. (26). Din examinarea vizuală a curbei analizei termice diferențiale, înregistrată în câteva minute, se poate estima puritatea probelor cercetate pînă la 0,2 mol %.

Curba de topire permite calcularea entalpiei de topire și evaluarea purității unei substanțe după raportarea rezultatelor la cele obținute pe o probă de referință. Curba de etallonare se stabilește în prealabil pentru aparatul respectiv cu ajutorul unor substanțe organice a căror punct de topire este bine precizat (acid benzoic, sulfapiridină) sau chiar cu ajutorul substanței de determinat.

Fracțiunea molară a unei impurități conținute poate fi determinată din curba de fuziune cînd ea este total solubilă în componentul principal cu formarea unui eutectic. În cazul formării unei soluții solide între componentul principal și impuritatea conținută, metoda poate fi utilizată în cazul în care impuritatea este cunoscută (19).

Micșorarea p.t. al amestecului este dat de ecuația Van't Hoff modificată

$$T_e = T_0 = \frac{HT_0^2 X_2}{\Delta H_f} \frac{1}{F} \quad (6.2.)$$

unde : X = fracțiunea molară a impurității ; T_0 = temperatura de topire a compusului principal în °K ; T_e = temperatura de topire a fracțiunii F a substanței topite în °K, $1/F$ = inversul fracțiunii substanței topite ; ΔH_f = entalpia de topire în cal.mol.⁻¹.

La topirea unei substanțe care conține o cantitate mică de impuritate, ea trece total în stare lichidă la punctul de topire al eutecticului ; concentrația în impuritate al fazei lichide scade cînd cantitatea de substanță topită crește. Aplicarea ecuației (I) este limitată de concentrația impurității, care diferă, după autori între 1—5% (11).

Utilizarea analizei termice diferențiale este limitată la substanțele medicamentoase stabile în domeniul lor de topire ; în cazul substanțelor puțin stabile încălzirea lor trebuie făcută cu o viteză ridicată de ordinul a 10° min⁻¹ (27).

În cazul formării de soluții solide, metoda poate fi utilizată în cazul în care se cunoaște natura impurității, ceea ce permite stabilirea diagramei impuritate—substanță activă și deducerea condițiilor și posibilităților ei de aplicare (11). Deși determinarea cantitativă a purității necesită efectuarea a numeroase calcule, cu utilizarea în unele cazuri chiar a ordonatelor (10), estimarea purității prin cercetarea vizuală a curbei de topire este simplă și prezintă un mare interes practic. Utilizarea cu succes a analizei termice diferențiale necesită cunoașterea limitelor ei (10), endoterme, topirea, tranziții și exoterme, recristalizări care permit stabilirea diagramei de fază. DSC constituie o metodă excelentă de detectare și studiu a formelor polimorfe în cazurile în care (6) :

— Inversarea structurii cristaline sau topirea formelor metastabile au loc în mod abrupt.

— Există o diferență de cel puțin 3—4°C între p.t. a celor două forme polimorfe. În cazul în care tranzițiile polimorfe sînt lente sau p.t. sînt foarte apropiate, metoda termomicroscopică este de preferat, deoarece permite

o urmărire a tranzițiilor solid-solid care au loc lent, cu o viteză mică sau chiar separarea unui domeniu mai larg de topire în două-trei p.t. distincte, în cazul în care separarea este cauzată de forme polimorfe.

Utilizarea combinată (concomitentă) a termomicroscopiei care permite o primă observație vizuală necesară detectării și descrierii aspectelor calitative ale formelor polimorfe, cu DSC care permite evaluarea aspectelor cantitative care au loc în cadrul transformărilor polimorfe solid-solid, sub influența temperaturii, a permis multor autori obținerea unor date concludente asupra polimorfismului SM cercetate. Menționăm pe această cale datele obținute de către Borka, privitoare la existența a numai două modificări polimorfe I și II ale acizilor palmitic și stearic. Punctele de tranziție a formelor II au valorile de 40—42°C pentru acidul palmitic și 52—53° pentru acidul stearic.

6.3. Dilatometria

Se bazează pe măsurarea variației volumului produs de efecte termice sau chimice și permite trasarea unor curbe care indică trecerea de la o formă polimorfă la altă formă polimorfă.

Ravin și Higuchi folosesc această metodă la studiul polimorfismului untului de cacao.

6.4. Spectroscopia în infraroșu (IR)

Spectroscopia IR, introdusă pentru prima dată în U.S.P. XVI pentru identificarea unui număr mare de substanțe medicamentoase organice în domeniul spectral 0,8—300 μ , a fost adoptată de toate farmacopeele, inclusiv cea română ed. VIII, deoarece are o mare specificitate, fiecare SM având un spectru IR caracteristic și propriu.

Pentru determinări calitative și cantitative de SM, un interes deosebit prezintă domeniul cuprins între 2—25 μ .

Spectrele IR sînt formate din benzi de absorbție reprezentate printr-o serie de maxime și minime care corespund la diferite stări de vibrație- rotație ale moleculelor la care participă un ansamblu complicat de atomi, care pot efectua numeroase tipuri de mișcări și ceea ce determină ca fiecare substanță să prezinte un spectru strict individualizat. Cu cît SM are un grad mai înalt de simetrie, cu atît numărul benzilor active în IR este mai mic. Apariția unor benzi suplimentare comparativ cu spectrul substanței pure, permite decelarea unor impurități; în cazul în care concentrația lor este mai mare de 5%.

La identificarea diversilor polimorfi, prin spectroscopia IR se utilizează tehnica pastilării în bromură de potasiu sau a suspensiei în nujol, deoarece în soluție toate formele polimorfe prezintă același spectru. Trebuie evitată pulverizarea substanțelor polimorfe pentru a împiedica transformarea formelor metastabile în forme mai stabile. Astfel în funcție de intensitatea și durata procesului de mărunțire a KBr și a probei, a presiunii de comprimare și a duratei ei în vederea determinării unei forme polimorfe prin spectroscopie IR, există posibilitatea unor transformări polimorfe. Exceptînd posibilitatea transformării formei β inactive, stabile, cu p.t. 94° a palmitatului de cloram-

fenicol, în forma α , metastabilă, cu p.t. 91° , activă (4.2.1.5) evaluare care ar putea eticheta SM ca corespunzătoare din punct de vedere analitic, Baker (1) a arătat că α -naftalenacetamida și acidul 2-aminobenzoic, au suferit transformări de la o formă polimorfă la alta în cursul preparării pastilelor. În general transformarea formelor polimorfe monotrope decurg de la forma metastabilă spre cele mai stabile și în final la forma stabilă.

În mod analog Borka (3, 6) a arătat că rotenona se transformă din forma metastabilă II, cu p.t. 164° în forma stabilă I, cu p.t. 184° , în timpul preparării pastilelor cu KBr în vederea determinării spectrelor IR.

De asemenea, clortrimazolul, forma II, cu p.t. 106° , se transformă lent în forma I, cu p.t. 144° , operație inițială de măcinare, din care cauză este posibilă înregistrarea spectrelor IR a formei II, în pastile de KBr (4).

În toate cazurile de acest gen pentru identificarea prin spectroscopie IR a unor astfel de forme polimorfe care se pot transforma în cadrul operațiilor de preparare a pastilelor probei cu KBr, se recomandă ca determinarea spectrelor să se facă în nujol.

Prezența unor legături de hidrogen, a solvaților, a tautomeriei enolice, la substanțe polimorfe în stare cristalină produce modificări ale unor legături răspunzătoare de vibrațiile interatomice, îngreunând astfel identificarea acestora.

În studiul polimorfismului spectroscopia IR constituie alături de difracția razelor X și ATD un mijloc de cercetare deosebit de important. Spectroscopia IR alături de alte metode a fost larg utilizată la identificarea formelor polimorfe ale hormonilor steroizi (4.2.8), (16, 17, 6) a sulfamidelor hipoglicemiente (4.2.14), (7, 17), ale derivaților barbiturici (4.2.11) și ale altor multe substanțe medicamentoase prezentate în această lucrare. În cazurile în care spectrele IR ale diferitelor forme polimorfe sînt identice (forma A și C ale palmitatului de cloramfenicol etc.), metoda nu poate fi utilizată și se preferă difracția razelor X.

6.5. Spectroscopia de rezonanță magnetică (RM)

6.5.1. Spectroscopia de rezonanță magnetică protonică (RMP)

Spectroscopia de rezonanță magnetică protonică (RMP) a fost folosită de către Chapman și colab. (12) la identificarea celor șase forme polimorfe ale cefaloridinei.

Măsurările RMP confirmă nu numai structura dar dau și informații cantitative asupra solventului și a altor impurități, care pot fi foarte utile în stabilirea numărului de moli de solvenți solvatați din compusul studiat.

6.5.2. Spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară (RMN)

Curba absorbției de energie electromagnetică a unei substanțe în funcție de cîmpul magnetic aplicat (sau frecvența acesteia) constituie spectrul RMN al substanței respective.

Se știe că protonii și electronii care poartă sarcini electrice execută o mișcare de rotație în jurul axei lor proprii și se comportă ca dipoli magnetici.

Dacă aceste particule sînt supuse unui cîmp magnetic exterior ele se orientează în anumite direcții și pot interacționa cu o radiație electromagnetică de frecvență adecvată. În cazul în care protonii și electronii sînt aranjați în atomi și în molecule diferite, dipolii magnetici se influențează reciproc. Studiul complex al modului în care dipolii se orientează într-un cîmp magnetic exterior permite obținerea unor informații asupra structurii substanțelor respective.

Chapman și colab. (12) au folosit această metodă la studiul polimorfismului cefaloridinei, iar Simmons D. L. (28) a studiat cu ajutorul acestei metode cele trei forme polimorfe ale clorhidratului de clordiazepoxid, notate cu A, B și C, ea poate fi utilizată și la identificarea solvenților de cristalizare, a solvaților.

Bibliografie

1. BAKER A. W. — *J. Phys. Chem.*, 1957, 61, 450.
2. BILES J. A. — *J. Pharm. Sci.*, 1963, 62, 1 066.
3. BORKA L. — *Acta Pharm. Suecica*, 1974, 11, 413—416.
4. BORKA L., VLADIMARSDOTTIR S. — *Acta Pharm. Suecica*, 1975, 12, 482—484.
5. BORKA L. — *Acta Pharm. Suecica*, 1970, 7, 1—6; 1971, 8, 365—372.
6. BORKA L. — *Crystal Polymorphism of Drugs, Detection, Analysis and Some Pharmaceutical Aspects*, Oslo, 1976.
7. BÜRGER A. — *Sci. Pharm.*, 1975, 43, 3, 161—168; 1976, 44, 2, 107—110.
8. CALLOW R. K., KENNARD O. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1961, 13, 12, 723.
9. CLEMENTS J. A. — *Proc. Analyt. Div. Chem. Soc.*, 1976, 1, 21—25.
10. CLECHET P., TACHOIRE R. — *L'Actualité chimique*, 1974, 7, 14.
11. CHAUVET A. — *Contribution à l'Etude du Comportement Thermique de quelques médicaments Psychothérapeutiques et Analgésiques*, Thèse, Univ. Montpellier I, Fac. Pharmacie, 1978.
12. CHAPMAN J. H., PAGE J. E., PARKER A. C., ROGERS D., SHARPAND C. J., SUSAN E., STANFORTH — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1968, 20, 6, 418.
13. KALISZAN R., HAC E. — *Sci. Pharm.*, 1977, 45, 1, 1—7.
14. KÖFLER L., KÖFLER A. — „*Thermomikromethoden*“, Wegner, Innsbruck, 1954.
15. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M. — *Thermomicroscopy in the Analysis of pharmaceuticals*, Pergamon Press, Oxford, 1971.
16. KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., WINKLER H. — *Sci. Pharm.*, 1976, 44, 3, 177—190; 1976, 44, 3, 191—205; 1976, 44, 4, 288—299.
17. LERK C. F. — *Acta Pharm. Tech.*, 1977, 23, 13.
18. Mc CRONE W. C. — *Fusion Methods in Chemical Microscopy*, Interscience, New York, 1957.
19. MARTI E. E. — *Thermochimica Acta*, 1972, 5, 173.
20. MASSE J., CHAUVET A. — *Trav. Soc. Pharm.*, Montpellier, 1975, 35, 3, 245—256.
21. MASATOSCHI A., MIYAMOTO, TOMOAKY KIYOTAKI, KISCH N. A., TAKAYOSCHI M., UMEDA T. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1973, 21, 9, 1 857—1 867.
22. MATSUNGA Y., NAMBU N., NAGAI T. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1976, 24, 6, 1 169—1 172.
23. MULLER B. W. — *Zbl. Pharm.*, 1977, 116, 12, 1 261.
24. PEARSON J. T., WARNEY G. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 25, Suppl., 1973, p. 62—70.
25. PELIZZA G., NEBULONI M. — *El Farmaco*, Ed. Sci., 1977, 32, 7, 471—482.
26. PELLA E., NEBULONI M. — *J. Therm. Anal.*, 1971, 3, 229 și 343.
27. PLATO C. — *Ana. Chem.*, 1972, 44, 1 531.
28. SIMMONS D. L., RONZ R. J., PICOTTE P., SZABOLES S. — *Canad. J. Pharm. Sci.*, 1970, 5, 2, 49—51.
29. TAWASHI R. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1969, 21, 701; *Science*, N. Y., 1968, 160, 76.
30. TRIVEDI J., SHELL J., BILLES J. — *J. Amer. Pharm. Ass., Sci., Ed.*, 1959, 48, 583.
31. WATANABE A., TANAKA V. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1977, 25, 9, 2 239—2 243.
32. YOKOYAMO T., UMEDA T., KURODA K. — *Yakugaku Zasshi*, 1978, 98, 5, 639—48.

editura medicală

Lei 23